

# EPO 治疗肿瘤相关性贫血中国专家共识

(2010—2011 版)

CSCO 肿瘤相关性贫血专家委员会

【关键词】 促红细胞生成素； 肿瘤相关性贫血； 共识

中图分类号： R730.5; R730.6

文献标识码： A

文章编号： 1009-0460 (2010) 10-0000-00

## 1 前言

肿瘤相关性贫血(cancer related anemia, CRA)是恶性肿瘤常见的伴随疾病之一。

CRA 产生可以由多种因素引起，归纳起来主要包括肿瘤方面的因素（如失血、溶血、骨髓受侵犯）或针对肿瘤治疗方面的因素（如化疗的骨髓抑制作用、肿瘤放射治疗等）两个方面。

目前国际上已有一些针对肿瘤相关性贫血的治疗指南或共识<sup>[1-2]</sup>，但是 在国内还没有针对肿瘤相关性贫血的临床治疗指南，特别是 Erythropoietin Stimulating Agents(ESAs) 在肿瘤相关性贫血应用上的临床使用指南。虽然在原则上可以参照国外相关治疗指南（或共识），但由于国情的不同，加之还存在一些认识和应用上的差异。而且，根据最新研究，EPO 治疗肿瘤相关性贫血的临床实际应用也还存在一些争议，因此十分有必要制定适合中国国情的肿瘤相关性贫血的治疗共识（以下简称共识），以此来指导今后的临床实践和研究。

共识的制定与其他肿瘤学共识制定的基本原则相似，主要基于目前国内外针对肿瘤相关性贫血研究的进展和相关研究数据，同时参考国外已有的肿瘤相关性贫血的治疗共识。

在制定共识的过程中遵循以下原则：

(1) 多学科的专家以及相关专业人员参与（血液科、肿瘤内科、肿瘤放疗科、医药界代表等）；

(2) 参考公开发表的文献（截止 2009 年 12 月）和药厂提供的处方资料；

(3) 根据文献或资料的可信等级（评判标准详见表 1）确定某一临床问题在本共识中的推荐等级（等级标准详见表 2）；

(4) 对现有资料不足但临床争议较大的问题采用“专家共识”的方法解决。

共识的主要目的是利用现有的循证医学证据，为临床医生对肿瘤相关性贫血的诊疗提供指导和帮助。

表 1 证据水平的评价标准

水平	证据类型
I	对多项设计良好的或者一项设计良好的大样本对照研究或者 Meta 分析（High Power）
II	至少来自一项设计良好的对照研究或者小样本随机临床试验（Low Power）
III	来源于设计严谨的准试验研究，如非随机、单组对照/前后对照、队列研究、时间或病例配对的对照研究
IV	来源于设计严谨的非试验研究，如对照研究、相关记录或病例研究

表 2 推荐的级别

等级	推荐级别
A	I 类证据、多个一致性 II、III、IV 类证据
B	II、III、IV 类证据且结果多一致
C	II、III、IV 类证据但结果相矛盾

## 2 肿瘤相关性贫血概述

2.1 肿瘤相关性贫血的分级和分类 贫血是指外周血中单位容积内红细胞(RBCs)数减少或血红蛋白(Hb)浓度减低,致使机体不能对周围组织细胞充分供氧的疾病。肿瘤相关性贫血主要是指肿瘤患者在其疾病的发展过程中以及治疗过程中发生的贫血。肿瘤相关性贫血发生的原因是多方面的,包括肿瘤本身所致、机体的营养吸收障碍以及肿瘤患者接受长期、多种治疗所致。

2.1.1 按照贫血严重程度分级 按照贫血的严重程度分级,目前国际上贫血的诊断标准主要有两个<sup>[3]</sup>,分别是美国国立肿瘤研究所(National Cancer Institute, NCI)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)贫血分级标准。欧美国家大多采用 NCI 贫血分级标准。两者的主要区别在于对轻中度贫血的分级上略有差别。国内也根据临床实践和治疗方法进行了分类(表 3)。共识基本上采用 NCI 分类方式。

表 3 肿瘤贫血严重程度分级<sup>[3-4]</sup>

级别	NCI (Hb g/dL)	WHO (Hb g/dL)	中国 (Hb g/dL) <sup>[4]</sup>
0 级(正常)	正常值*	≥ 11	正常值*
1 级(轻度)	10.0~正常值*	9.5 ~ 10.9	9.1 ~ 正常值*
2 级(中度)	8.0 ~ 10.0	8.0 ~ 9.4	6.1 ~ 9.0
3 级(重度)	6.5 ~ 7.9	6.5 ~ 7.9	3.1 ~ 6.0
4 级(极重度)	< 6.5	< 6.5	< 3.0

注: \*男性>12 g/dL, 女性>11 g/dL

### 2.1.2 按照肿瘤相关性贫血的形成原因进行分类<sup>[5]</sup>

2.1.2.1 肿瘤相关性贫血(非化疗相关) 肿瘤相关的出血,肿瘤侵犯骨髓,肿瘤引起的营养不良,铁代谢异常,肾脏功能损伤,以及肿瘤相关的各细胞因子对骨髓造血功能的影响都会引起肿瘤相关性贫血。多数情况下这种类型的贫血是低增生性、正常红细胞、正色素、血清铁和转铁蛋白饱和度降低,而血清铁蛋白正常或升高。近年来,肿瘤本身所致的慢性病性贫血(anemia of chronic disease, ACD)越来越引起重视。ACD 是由炎性细胞因子(如 TNF、IL-1、IFN- $\gamma$ )介导,上述因子不仅能够抑制 EPO 的生成,而且能够抑制储存铁的释放和红系祖细胞的增殖。ACD 患者血清铁水平低下,而骨髓铁储备充足,说明是铁的利用障碍而非铁缺乏。

**2.1.2.2 化疗导致的肿瘤相关性贫血** 骨髓抑制是肿瘤化疗和放疗的常见不良反应。细胞毒性药物尤其铂类药物的广泛使用是肿瘤相关性贫血的一个重要因素，新的化疗药物的开发及其之间的联合应用使贫血问题在临床上日渐突兀。这些药物能促进红系细胞凋亡，同时还能造成肾脏损害，损伤肾小管细胞导致内源性促红细胞生成素（EPO）减少而引起贫血。

从病理生理学的角度来看，肿瘤相关性贫血可以由红细胞生成减少、红细胞破坏过多、失血或上述复合因素以及其他复杂原因如饮食不良、铁摄入不足（肿瘤患者常见）等所致。红细胞生成不足可能是由于产生 EPO 细胞的缺陷、血红蛋白合成障碍、骨髓抑制或肾功能衰竭而引起。红细胞破坏源于许多因素，包括内在因素（如酶缺陷）或肿瘤化疗药物（如抗代谢药物）、恶性肿瘤本身刺激自身免疫性溶血（如慢性淋巴细胞白血病）或肿瘤产生的炎性细胞因子（如肿瘤坏死因子）等。失血可能是由于急性出血或肿瘤相关凝血障碍（如弥漫性血管内凝血）。在肿瘤患者中，多种因素如缺铁、维生素 B12 或叶酸生成减少都可以导致外周红细胞生成减少。

**2.1.3 按照红细胞形态学分类** 从形态学的角度来看，可以将肿瘤相关性贫血分为小细胞性贫血、正常细胞性贫血、大细胞性贫血（表 4）。其他形态学分类还包括可根据红细胞色素量及红细胞平均血红蛋白量（如低色素性、正常色素性）或反映骨髓生成能力的网织红细胞计数来分类。低网织红细胞计数表明红细胞生成减少，而高网织红细胞计数显示红细胞破坏增加，骨髓红细胞系统代偿性增生。

**2.1.3.1 小细胞性贫血** 小细胞性肿瘤相关性贫血的两种常见原因是缺铁或者肿瘤患者进入终末期的恶液质状态。小细胞性贫血的红细胞体积小，红细胞平均体积（MCV）<80fl。缺铁患者小细胞性贫血的原因是血红蛋白合成所需的铁不足。缺铁性贫血是全球最常见的贫血类型，常发生于儿童、孕妇、成人和老年人。在肿瘤患者中，铁缺乏的最常见原因是吸收不足（如胃切除术）、失血性铁丢失过多（如子宫、胃肠道或泌尿道出血）以及其他的肿瘤相关性因素（如厌食导致的铁摄入不足）。肿瘤患者缺铁性小细胞性贫血需与其他血液疾病鉴别诊断，例如轻型地中海贫血和铁粒幼细胞贫血。恶性肿瘤患者的恶液质和其他症状，例如慢性感染、炎症，都会影响小细胞性肿瘤相关性贫血的发生。肿瘤患者进入终末期后免疫和炎性细胞因子的激活以及诸如肿瘤坏死因子、白介素和干扰素等细胞因子的释放也参与小细胞性肿瘤相关性贫血的发生。EPO 生成减少的原因是由于肿瘤或者化疗药物使得肾脏细胞受到破坏或者钝化了氧分压感受器进而使肾脏释放 EPO 不足。慢性感染减少了干细胞的库存，使机体对 EPO 的刺激反应减弱。

网织红细胞计数反映骨髓的造血能力，并满足机体对红细胞的需求。小细胞性肿瘤相关性贫血患者网织红细胞计数低，表明其造血功能低下。这种贫血的鉴别诊断包括其他血液性疾病，例如再生障碍性贫血、骨髓发育不良或化疗所造成的骨髓抑制、慢性肾功能衰竭导致的贫血等等。

**2.1.3.2 正常细胞性贫血** 在肿瘤相关性贫血的早期阶段，通常表现为正常细胞性贫血，其红细胞呈正常大小。随着肿瘤的发展和抗肿瘤治疗的毒性逐渐增加，到了终末期往往表现为小细胞性贫血。

溶血性贫血是正常细胞性贫血，最常见的原因是由抗肿瘤药物或其他药物诱导而引起。肿瘤患者发生的溶血性贫血可能包括自身免疫性溶血（如冷凝集素抗体）、酶缺陷（如葡萄糖-6-磷酸酶）、肿瘤破坏（如非霍奇金淋巴瘤）、化疗药物（如顺铂）、全身照射（如骨髓移植）或肿瘤及其治疗风险（如弥漫性血管内凝血）。此外，治疗肿瘤的非化疗药物也可引起贫血（如劳拉西泮）。

化疗或放疗直接导致的红细胞生成减少也可表现为正常细胞性贫血，因为治疗引起的骨髓抑制造成多能干细胞枯竭。红细胞破坏对代谢的影响可能是复杂的物理因素所致，例如肿瘤转移、骨髓浸润或纤维化或罕见的骨髓坏死。肿瘤对代谢的影响，严重的还可能损害蛋白质生成，使骨髓无法有效生成足够数量的红细胞并维持其正常的大小。

EPO 和红细胞生成的过程对刺激骨髓红细胞的生成和成熟是必不可少的。肾细胞缺氧可以刺激骨髓反馈调节并释放 EPO。在肿瘤患者中，由于肿瘤本身或接受化疗药物对肾脏功能的损害可引起红细胞生成减

少而导致贫血。

**2.1.3.3 大细胞性贫血** 红细胞成熟障碍可生成巨幼红细胞、大红细胞（MCV > 100 fl）性贫血。其原因主要是维生素 B12 和叶酸不足而干扰红细胞前体 DNA 合成。维生素 B12 是叶酸代谢所必需的成份，而身体储存的叶酸又非常有限，因此通过饮食摄入足够的维生素 B12 和叶酸是非常重要的。酗酒、肝脏疾病、吸收不良综合症及食欲不振都可能导致叶酸缺乏。此外，维生素 B12 吸收不良还可能与胃壁细胞分泌的内因子缺乏有关（如全胃切除术），素食者（如不吃奶制品、肉类）、胃肠道细菌感染时或长期服用某些药物（如西咪替丁）也可出现维生素 B12 缺乏。一些抗肿瘤药物也可能导致叶酸不足，例如叶酸代谢的拮抗剂（如羟基脲、甲氨蝶呤、培美曲塞等）。大细胞性贫血的鉴别诊断包括维生素 B12 或内因子缺乏症、叶酸缺乏、ACD 以及骨髓增生异常综合征(MDS)。

表 4 肿瘤相关性贫血的分类<sup>[6]</sup>

贫血类型	概述	鉴别诊断
小细胞性贫血	MCV 减小 (MCV < 80 fl)，红细胞体积变小	缺铁性贫血
		慢性疾病性贫血
		轻型地中海贫血
正常细胞性贫血	MCV 正常 (MCV: 80~100 fl)，红细胞体积正常	铁粒幼红细胞性贫血
		慢性疾病性贫血
		溶血性贫血
大细胞性贫血	MCV 增大 (MCV>100 fl)，红细胞体积变大	再生障碍性贫血
		肾衰竭
		维生素 B12 缺乏
网织红细胞减少	红细胞生成减少，网织红细胞百分比< 0.5%	叶酸缺乏
		骨髓增生异常综合征
		慢性疾病性贫血
网织红细胞增多	红细胞破坏增多，网织红细胞百分比>1.5%	溶血性贫血
		铁缺乏
		维生素 B12 缺乏
		叶酸缺乏
		骨髓抑制或浸润
		溶血
		化疗所致
		自身免疫

**2.2 肿瘤相关性贫血的流行病学情况** 肿瘤相关性贫血的发生包括不同贫血程度患者的分布比例、贫血在不同瘤种间的分布情况、贫血在不同疾病分期和疾病状态中的分布情况以及贫血在接受不同抗肿瘤措施治疗患者中的分布情况等，均存在着地区和人种之间的差异。因此，通过流行病学的调查来了解这些差异，进而针对不同地区、人种、疾病的类型采取不同的治疗手段是非常有意义的工作。目前在欧洲、澳大利亚和我国均开展了有关肿瘤相关性贫血的流行病学调查。

**2.2.1 欧洲肿瘤贫血调查<sup>[7]</sup>** 到目前为止，贫血的发病率和相关数据均来自治疗贫血的临床试验或细胞毒性药物临床试验，这些试验数据是基于方案已确定的患者人群，基于贫血定义血红蛋白值偏低的输血人群的数据。欧洲癌症贫血调查（The European Cancer Anaemia Survey, ECAS）是一个在大样本的、有代表性的欧洲癌症患者人群中进行的针对贫血的发病率、评估、严重程度和管理的调查，是在 24 个欧洲国家进行的前瞻性的、流行病学研究。在该调查中，针对患者进行了历时 6 个月的评价，其观测数据(n=15 367)

包括人口统计、肿瘤类型、性能状态、Hb 水平、肿瘤治疗方案和贫血治疗方案（图 1）。入组时贫血的发生率为 39.3%(Hb<10.0g/dL, 10%), 调查过程中贫血的发生率是 67.0%（Hb<10.0 g/dL, 39.3%）。患者的体能状态与 Hb 水平有密切关系。

调查结果显示，肿瘤患者的贫血患病率为 53.7%（Hb<10.0 g/dL, 15.2%），其中 38.9%的患者得到抗贫血的治疗（17.4%接受 EPO 治疗；14.9%接受输血治疗；6.5%接受口服铁剂治疗）。患者开始接受贫血治疗时的平均 Hb 为 9.7g/dL。此研究表明，肿瘤患者贫血的发病率是很高的。贫血与低体能状态有明显关系，同时有许多贫血患者未得到治疗。

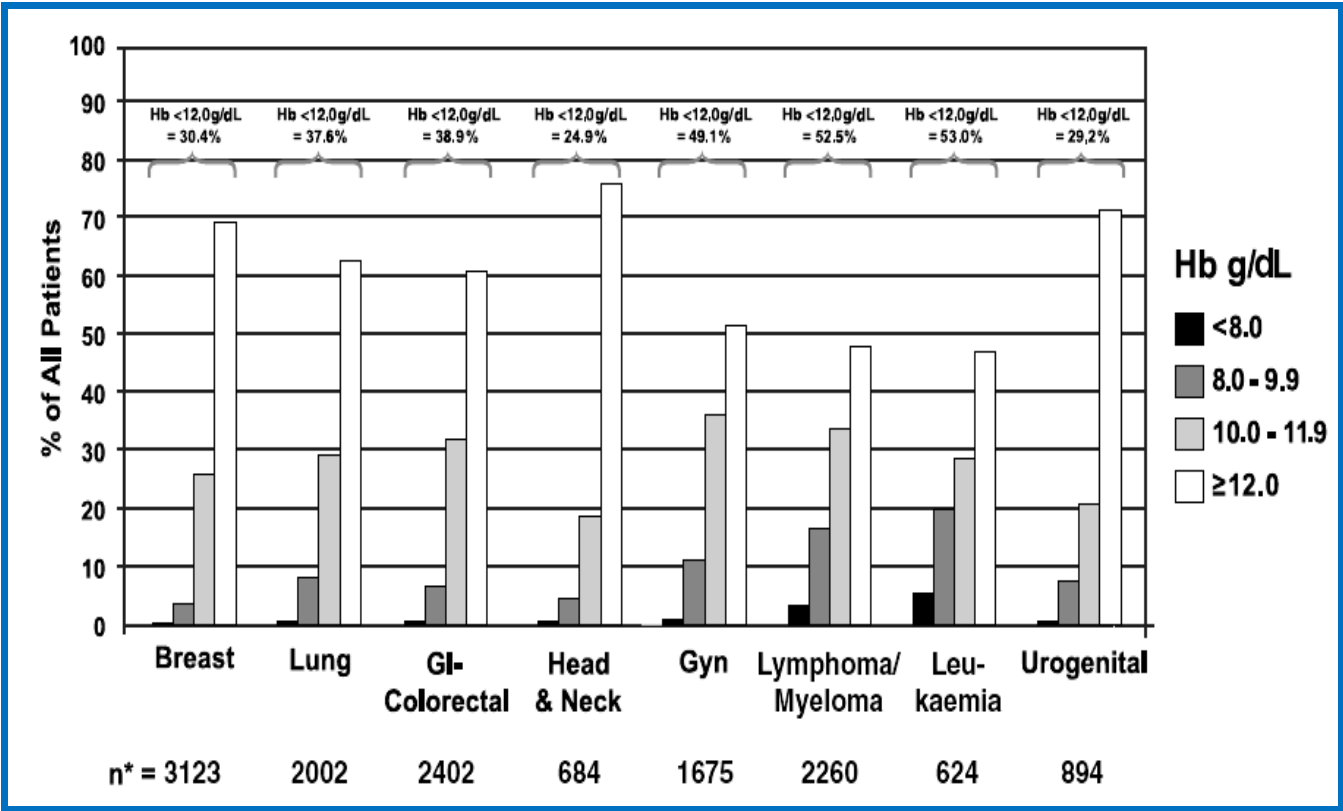


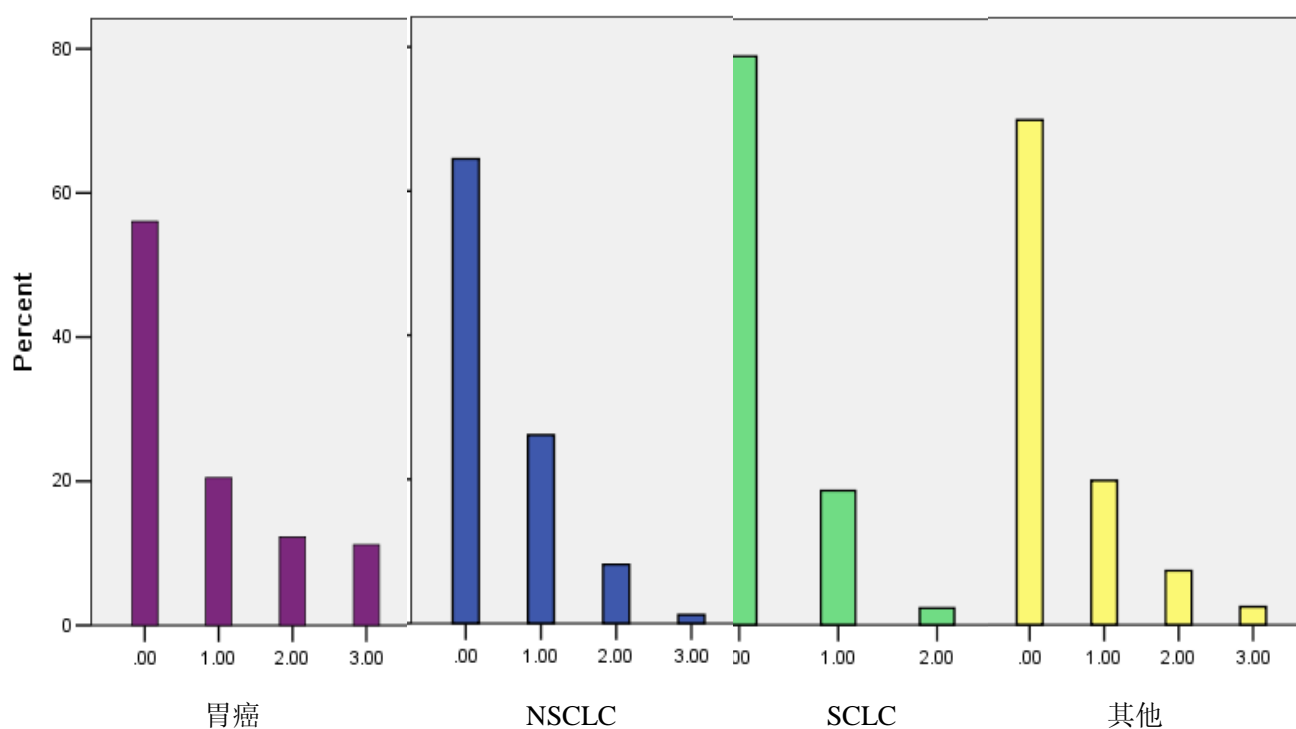
图 1 不同肿瘤类型入组的 Hb 水平<sup>[7]</sup>

2.2.2 中国肿瘤贫血调查 该项研究为多中心的流行病学调查，回顾分析了自 1995 年至 2006 年在国内 15 家医院确诊的肿瘤患者的贫血情况。通过回顾患者病史，填写贫血调查表格。基线期收集了人口学资料、疾病状态、既往抗肿瘤治疗措施、1 个月内纠正贫血的治疗方式（输血、EPO 或铁剂）以及血常规、肝肾功能 and 机体铁状态检查等资料。随访期收集了抗肿瘤治疗情况（放疗、化疗、手术）、纠正贫血治疗方式（输血、EPO 或铁剂）、血常规、肝肾功能 and 机体铁状态的实验室检查等资料。在这些资料的基础上进行数据统计分析。本研究共收集 2034 例实体肿瘤的资料。所有样本按照肿瘤类型进行分组，胃癌占 54.6%，非小细胞肺癌 24.6%，小细胞肺癌 18.6%，其他肿瘤 2.2%。性别构成：男性 58.9%，女性 41.1%。肿瘤分期：I 期 25.3%，II 期 12.8%，III 期 33.3%，IV 期 20.4%，无明确分期 12.2%。抗肿瘤治疗情况，化疗占 71%，放疗 25.3%，同步放化疗 6.9%，无治疗 10.6%。

调查初步结果显示，贫血患者比例为 37.3%，其中轻度贫血为 21.3%，平均 Hb 为  $(11.09 \pm 0.58)$  g/dL，中度贫血 9.3%，平均 Hb  $(9.12 \pm 0.58)$  g/dL，重度贫血 6.6%，平均 Hb  $(6.68 \pm 1.09)$  g/L。

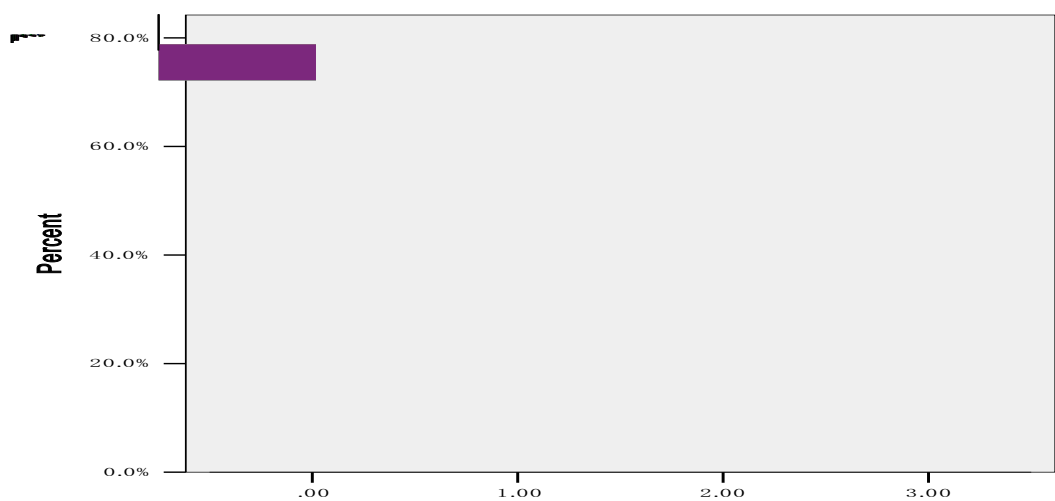
我国贫血患者比例和欧洲调查结果相似，轻度贫血患者比例(21.3%)较欧洲稍低(29.3%)，但是重度贫血患者比例(6.6%)较欧洲高(1.3%)。中国肿瘤贫血调查初步结果显示在实体肿瘤中，女性患者贫血比例(41.4%)高于男性(34.3%)，差异具有统计学意义。在实体肿瘤中，胃癌患者重度贫血的比例最高，与其它瘤种比较，差异均有统计学意义。各瘤种有相似的贫血程度分布(图 2)。

完整记录化疗和贫血状况的患者有 435 例，对这部分患者贫血状况随化疗周期的变化进行分析发现，在基线期无贫血患者比例为 64.4%，贫血患者 35.6%，随着化疗的开展，贫血患者比例逐渐增加，到化疗第 4 周期后，贫血患者比例达到 66.0%，而无贫血患者仅 34.0% (图 3、图 4)。这一结果与欧洲贫血调查相似。



.00: 不贫血; 1.00: 轻度贫血; 2.00: 中度贫血; 3.00: 重度贫血

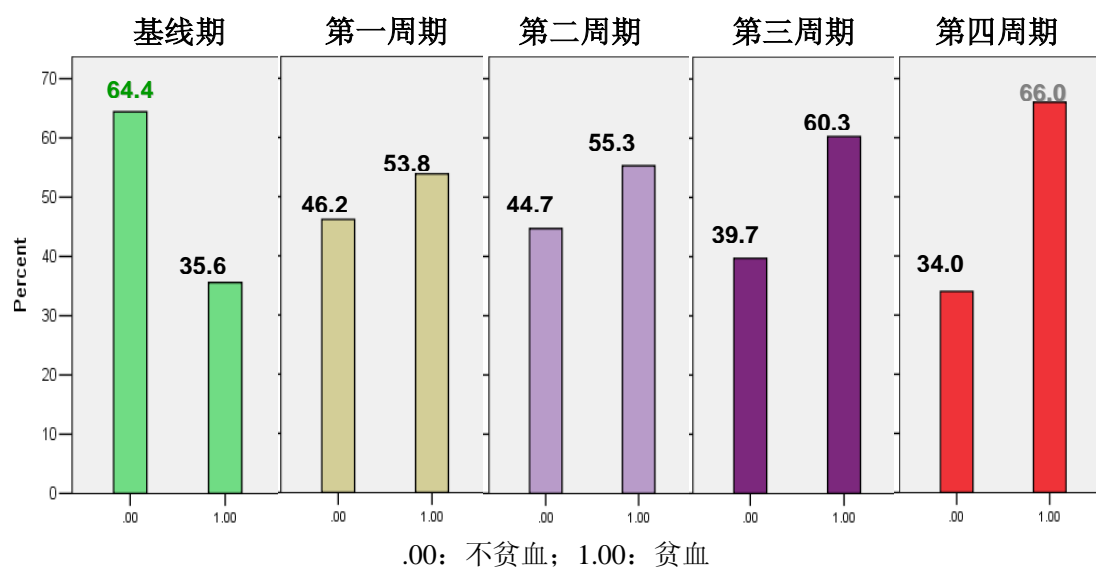
图 2 不同肿瘤的贫血状况



.00: 不贫血; 1.00: 轻度贫血; 2.00: 中度贫血; 3.00: 重度贫血

■ I 期患者 ■ II 期患者 ■ III 期患者 ■ IV 期患者

图 3 不同肿瘤分期贫血患者的比例



.00: 不贫血; 1.00: 贫血

图 4 基线期和不同化疗周期有无贫血患者的比例

**2.3 肿瘤相关性贫血的临床表现** 肿瘤相关性贫血的患病率为 10%~40%，并且肿瘤相关性贫血与其他类型的贫血是有区别的。首先，任何程度的贫血，肿瘤相关性贫血患者较缺铁性贫血患者的 EPO 水平低(图 5) [8]。其次，肿瘤患者 Hb 和 EPO 之间的反馈调节减弱，在接受化疗的患者中这种关系更明显。再次，肿瘤患者可能更容易出现贫血症状，伴随 Hb 浓度降低，在较高 Hb 值时就会表现出症状，而非肿瘤患者在低 Hb 值才表现出症状。



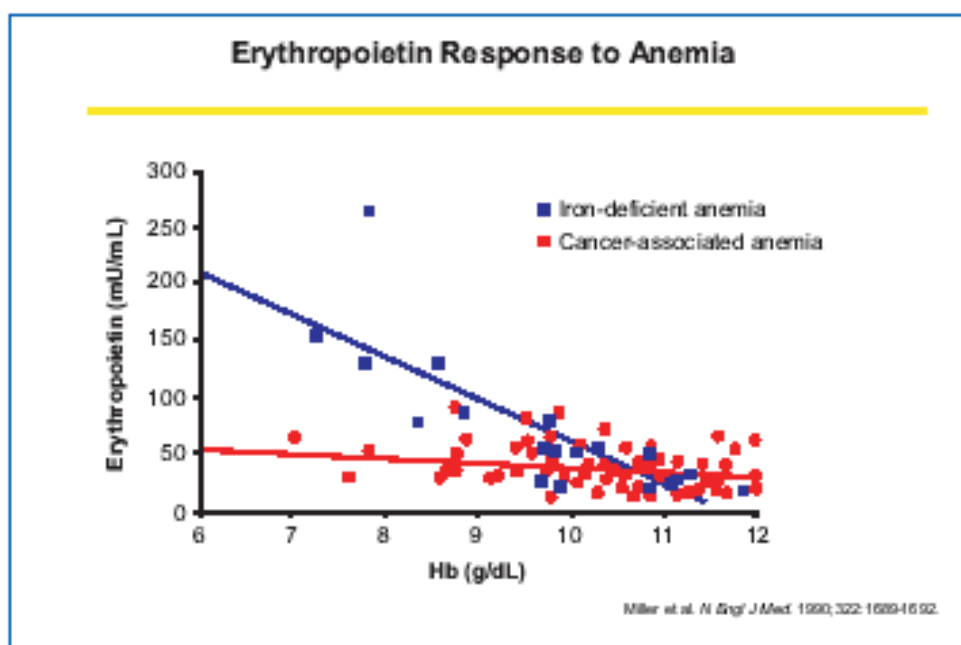


图5 肿瘤相关性贫血与缺铁性贫血内源性 EPO 水平的差异<sup>[9]</sup>

2.3.1 肿瘤相关性贫血与病人生活质量的关系 肿瘤相关性贫血与病人生活质量的关系密切。目前多个研究证明，肿瘤相关性贫血和乏力是影响肿瘤患者生活质量（QoL）下降的一个重要因素<sup>[9-10]</sup>。另一方面，多个临床研究也发现对于已经出现贫血的患者，经过治疗贫血改善后病人的生活质量也随之改善。

Littlewood 等<sup>[11]</sup>的随机研究表明，EPO- $\alpha$  治疗组较安慰剂组明显改善了合并贫血的肿瘤患者的生活质量。在这个研究中应用了 3 个 QoL 量表：线性模拟自我评价量表（linear analogue self-assessment, LASA）、癌症治疗功能评价系统中的贫血生命质量测定量表（the functional assessment of cancer therapy-anemia, FACT-An）和健康调查问卷简化版（the MOS item short form health survey, SF-36）。LASA 是患者进行自我评价的量表，刻度为 8mm，主要测定体力状况、日常活动能力和总体 QoL。FACT-An 是一个问卷调查表，包含了 55 个与肿瘤相关的项目，其中包括乏力相关性贫血的子量表。SF-36 是一个含有 11 个项目的量表，主要评价生活质量中的脑力与体力因素，但不仅限于肿瘤患者使用。研究中采用 EPO- $\alpha$  治疗贫血病人组用 LASA 量表(体力状况,  $P < 0.01$ ; 日常生活能力,  $P < 0.01$ ; 总体 QoL,  $P < 0.01$ )和 FACT-An 量表( $P < 0.01$ )评估时，相对于对照组 QoL 分数明显提高。SF-36 量表评价结果也有类似的提高。肿瘤相关性疲劳和贫血普遍存在，而且疲劳和贫血是相关的，并严重影响 QoL，这就是为什么疲劳和贫血治疗已成为癌症治疗的重要组成部分。

2.3.2 肿瘤相关性贫血与乏氧和抗肿瘤治疗的关系 肿瘤相关性贫血会加剧肿瘤乏氧。越来越多的证据表明乏氧不仅产生影响肿瘤播散的蛋白质组学改变，导致肿瘤恶性进展，同时乏氧也会影响多种抗肿瘤治疗的效果，从而影响肿瘤病人的预后。乏氧诱导蛋白质组和基因组的改变，有可能对放射抗拒有明显的影 响，这一过程是通过增加热休克蛋白的水平，或者是通过与能够降低肿瘤内凋亡潜力或增强增殖潜力相关的细胞数量实现的，而这两者和放射抗拒皆有联系。肿瘤氧分压低于 25~30mmHg 时，放射敏感性明显下降（图 6）。乏氧也可以导致肿瘤细胞对化疗药物的耐药，例如抑制细胞增殖，乏氧导致药物细胞毒性下降和组织酸中毒，并伴随糖酵解率增高。而且，乏氧应激蛋白和凋亡潜能缺失也能产生对化疗药物耐药<sup>[12]</sup>。



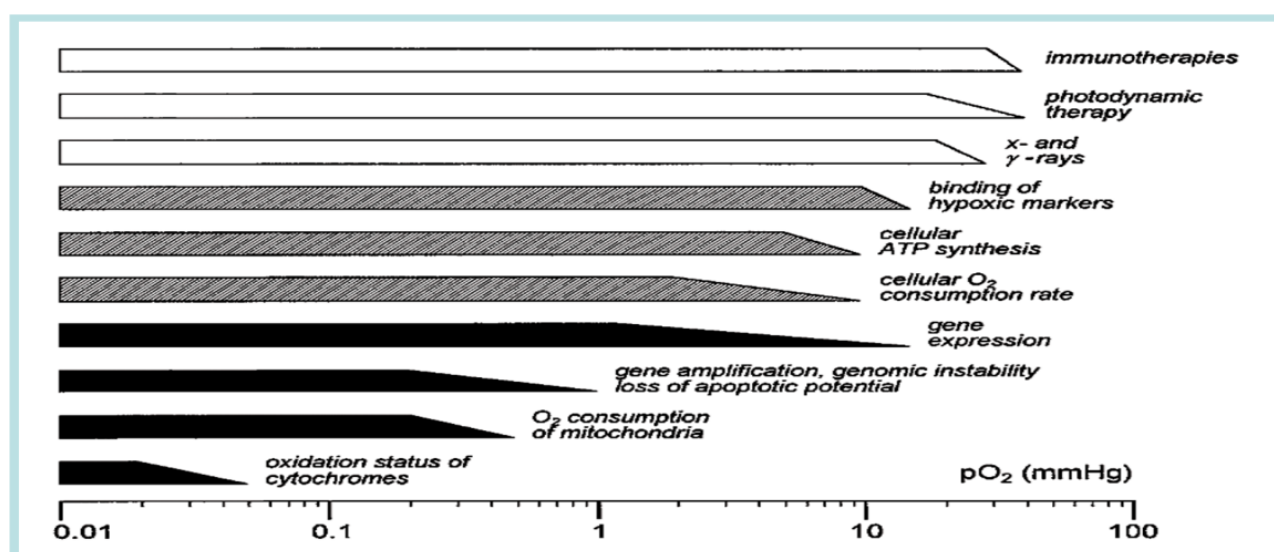


图 6 氧分压与肿瘤细胞<sup>[12]</sup>

### 3 肿瘤相关性贫血的治疗

**3.1 输血治疗** 多年来，输注全血或红细胞是治疗肿瘤相关性贫血的主要方式，其主要优点是可以迅速升高血红蛋白水平、可用于 EPO 治疗无效的病人以及较 EPO 治疗成本低（表 5）。然而，输血治疗肿瘤相关性贫血的缺点也比较多。首先，反复多次输血时更易引起过敏反应、急性溶血反应、同种异体免疫反应、血量超常和非心源性肺水肿。其次，20 世纪 80 年代输血性病毒感染引起关注，虽然筛选和相关技术已取得重大进展，输血安全与过去相比已得到明显改善，但输血仍然存在感染的风险，输血后肝炎是输血后常见传染病之一，发生率居输血相关疾病之首。我国属肝炎高发区，输血后肝炎是临床输血治疗面临的严峻问题。目前流行病学调查资料报道，义务献血者人群乙肝检出率在 10%左右，抗-HCV 检出率在 2%左右<sup>[13]</sup>。最后，尽管输血后血红蛋白水平迅速升高，但恶性肿瘤的持续存在或具有细胞毒性的化疗药物引起患者的红细胞生成性反应依然钝化，血红蛋白很快降至输血前水平，因此治疗过程中血红蛋白的波动较大，维持时间短（图 7）。

综上所述，在肿瘤相关性贫血的病人血红蛋白水平明显下降至 7g/dL 或 8g/dL 之前，原则上不应考虑输血治疗。而当 Hb < 7g/dL 或临床急需纠正缺氧状态时，或对 EPO 治疗无效的慢性症状性贫血以及在没有时间和机会接受 EPO 治疗的严重贫血可考虑输血治疗。

表 5 输血治疗肿瘤相关性贫血

优点	缺点
起效快	过敏的危险性
可用于 EPO 无效的病人	感染的危险性
	免疫抑制
	血容量增大
	铁负荷过重

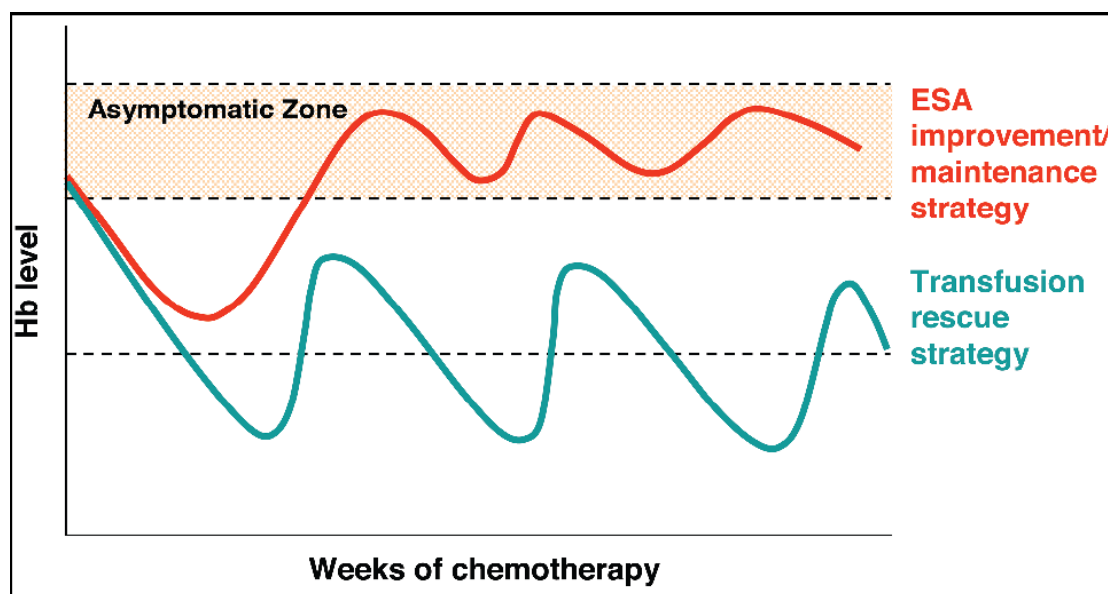


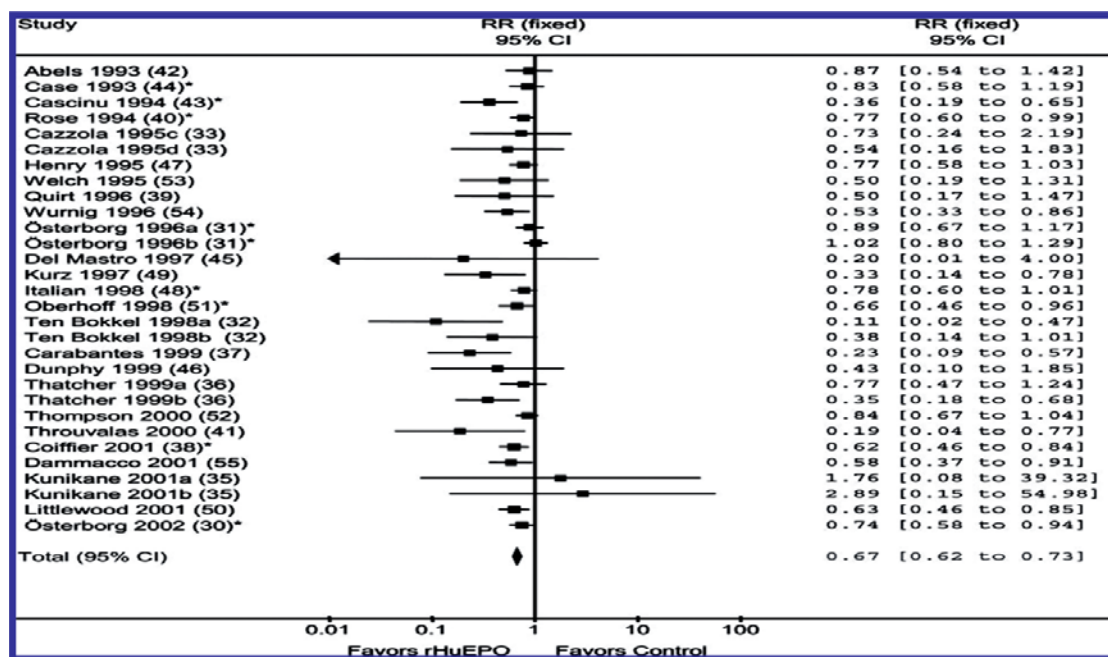
图7 输血与 EPO 治疗肿瘤相关性贫血的比较

3.2 EPO 治疗 从90年代开始促红细胞生成素类药物(ESA)治疗成为治疗肿瘤相关性贫血的最重要方法。EPO是临床上最常用也是研究最多的ESA类药物。EPO治疗的主要优点是符合正常生理、生活质量明显改善、可用于门诊病人以及耐受性好（表6）。

表6 EPO 治疗肿瘤相关性贫血<sup>[14]</sup>

优点	缺点
治疗符合正常生理	大约 2/3 病人有效
生活质量明显改善	用药 2~4 周起效
可用于门诊病人	在有些地区，可能成本比输血高
耐受性好	副作用

目前认为，EPO和输血均为治疗肿瘤患者贫血的主要手段，但是，EPO治疗的主要目标是减少输血。很多循证医学资料提示，EPO治疗贫血能改善生活质量，使输血需求下降。2005年，Bohlius等<sup>[15]</sup>报道了一项Meta分析（表7），回顾了从1985年至2001年进行的用与不用EPO（或Darb-EPO）对比的27个随机对照临床研究，病例总数3287例。结果显示，EPO的使用明显减少了输血需求（HR=0.67，95% CI: 0.62~0.73），提示EPO的使用使输血需求明显下降。2006年，他们又更新了EPO治疗肿瘤相关性贫血的Meta分析结果<sup>[16]</sup>，回顾了从1985年至2005年进行的用与不用EPO（或Darb-EPO）对比的57个随机对照临床研究，病例总数达到9353例（包括原先3287例）。其中，对42个研究（n=6510）的结果显示，EPO的使用明显减少了输血需求（HR=0.64）；对Hb<12g/dL的患者，22个研究（n=4307）的结果显示，Hb改善明显（HR=3.43）；对生存影响的42个研究（n=8167）的结果显示HR= 1.08。提示EPO明显减少输血的需求，对生存无影响。

表7 肿瘤患者EPO的使用与输血需求Meta分析<sup>[16]</sup>

### 3.3 EPO 治疗与输血治疗对肿瘤病人的风险与效益关系

**3.3.1 EPO治疗对病人生存期的影响** 近年来，一些回顾性研究提示，EPO纠正贫血可以改善患者的缺氧状态，提高抗肿瘤治疗的疗效并且改善生存质量。基于以上观点，一些前瞻性的临床研究开始评价预防性使用EPO，希望通过保持较高水平的Hb，改善肿瘤缺氧，进而改善治疗效果。但这些预防性使用EPO的临床研究结果在减少输血的同时，却引起了EPO类药物是否会影响患者的生存期、无肿瘤进展时间等学术争论<sup>[17-21]</sup>。

**3.3.1.1 EPO治疗放疗导致贫血的ENHANCE研究<sup>[17]</sup>** Henke等进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究，共入组351例癌症患者（包括口腔癌、口咽癌、喉咽癌和喉癌）。入组患者Hb值：女性<12 g/dL，男性<13g/dL；所有患者都接受放疗，其中完全性和镜下不完全性切除的患者接受60Gy放疗，若肉眼可见的不完全切除的患者接受70Gy；171例接受皮下注射安慰剂，180例皮下注射EPO-β300IU/Kg，1周3次，从放疗前10~14天开始持续至放疗结束。结果显示，EPO治疗组无进展生存期（PFS）、无局部进展生存期和总生存期均比安慰剂组差（ $P=0.0008$ ； $P=0.007$ ； $P=0.02$ ）。进一步的分析<sup>[20]</sup>显示，该研究在病人分组和方案执行中存在问题。首先，治疗组与对照组患者的分组特征不平衡。在ENHANCE 研究中，治疗组与对照组的吸烟率分别为66% vs. 53%；在下咽癌组，IV期病人比例不同，分别为85% vs. 70%；下咽癌组的吸烟率也有差异，分别为55% vs. 40%。其次，EPO预防性使用(Hb <12~13g/dL) 使Hb的水平升得太高，第9周EPO治疗组平均Hb达15.4g /dL，对照组12.9g/dL。另外，40%的患者未按标准治疗而剔除，EPO组可用于分析的病例仅为56.1%（101/180），对照组66.1%（113/171）。

**3.3.1.2 EPO预防化疗导致贫血的BEST研究<sup>[18]</sup>** BEST研究是一项随机、安慰剂对照的临床研究，共入组939例转移性乳腺癌患者（Hb  $\geq 13$  g/dL）。Hb目标值为12~14g/dL。结果显示，1年生存率EPO组70% vs. 安慰剂组76%（ $P=0.017$ ），EPO组在前 4 个月增加了死亡风险；疾病进展EPO组 6% vs.安慰剂组3%；血栓形成EPO组1% vs.安慰剂组0.2%。本项研究的女性转移性乳腺癌患者中绝大多数在治疗开始时无贫血，通过使用EPO，维持高Hb水平，但可能导致生存期下降。

对于该项研究，也有其他的研究者提出质疑。例如治疗组和对照组患者的特征不平衡，在BEST 研究中，治疗组与对照组PS>0的比例分别为68% vs.52%；III和IV期患者的比例分别为42% vs.37%。该研究中EPO

预防性使用(Hb<12~13g/dL)使Hb的水平升得太高(整个研究中治疗组59%的患者Hb维持在12~14 g/dL水平),这可能是治疗组患者生存期较短的一个主要原因。

3.3.1.3 重组人红细胞生成刺激素和癌症患者的死亡率:一项随机试验的荟萃分析<sup>[20]</sup> 此荟萃分析发表于2009年5月的Lancet杂志上。在纳入的53项试验中,总计对13 933例癌症患者的数据进行了分析。分析结果显示,1530例患者在活动期研究阶段死亡,总计死亡4993例。红细胞生成刺激类药物增加了活动期研究阶段的死亡率[汇总风险比(cHR): 1.17, 95% CI: 1.06~1.30]和恶化总生存率(HR: 1.06, 95% CI: 1.00~1.12),各试验之间很少有异质性(活动期研究阶段的死亡率:  $I^2=0$ ,  $P=0.87$ ; 总生存率:  $I^2=7.1\%$ ,  $P=0.33$ )。再将10 441例化疗患者纳入了其中38项试验中。活动期研究阶段死亡率的cHR为1.10(95% CI: 0.98~1.24),总生存率的cHR为1.04(95% CI: 0.97~1.11)。几乎没有证据表明,给予不同抗癌治疗的患者在各试验之间存在差异(相互作用 $P$ 值为0.42)。

但医学界对此荟萃分析的临床试验纳入标准存在着很大的质疑。其中,只有53%的试验有安慰剂对照;只有30%的试验有随机抽样步骤;只有70%的试验是已经完成的。在纳入的全部试验中,有4%的试验提前终止,有26%的试验尚未完成。由于以上的临床试验纳入偏差,将会直接导致整个荟萃分析的结果出现问题。

3.3.1.4 达依泊汀 $\alpha$ 治疗化疗导致的贫血患者的随机、双盲、安慰剂对照试验的单个患者层面数据汇总分析<sup>[22]</sup> 此荟萃分析发表于2009年6月,分析的结果显示,达依泊汀 $\alpha$ 不会增加死亡率(HR=0.97, 95% CI: 0.85~1.10),也不会对无进展生存时间(HR=0.93, 95% CI: 0.84~1.04)和疾病进展时间(HR=0.92, 95% CI: 0.82~1.03)产生影响。但如同预期的一样,达依泊汀 $\alpha$ 能增加血栓事件的风险(HR=1.57, 95% CI: 1.10~2.26)。总生存时间和无进展生存时间没有受到基础Hb水平的影响,而似乎Hb能达到>12g/dL或13g/dL的患者具有更长的总生存时间和无进展生存时间。输血和依靠输血提高Hb的比率(14天时>1 g/dL; 28天时>2 g/dL)与死亡和疾病进展风险增加相关联,这在两个治疗组中均是如此;而对于没有输血的患者,Hb增加比率不会增加不良结果的风险。与安慰剂相比,达依泊汀 $\alpha$ 能显著降低接受1次或1次以上输血的风险。

同时,此荟萃分析还指出了上面两个荟萃分析所存在的问题:荟萃分析的临床研究纳入标准不严格,致使其存在许多无效病例数据,导致得出阴性结果。上述的学术争论提示,可以将EPO应用于治疗肿瘤治疗相关性贫血,可以减少因为贫血而导致的输血需求,同时也可以提高患者的生存质量。但为了保险起见,不主张在肿瘤患者没有贫血时或者未进行化疗时使用EPO。同时,也建议进一步的研究,特别是EPO对于患者的生存期、肿瘤无进展时间和肿瘤发展等方面的临床研究。

3.3.2 输血与病毒感染问题 2007年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的肿瘤药物顾问委员会(Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC)为EPO在临床上的应用而专门举行的会议中指出,近20年来,由于对于血液检验技术的改善,美国因输血导致的病毒感染(主要为艾滋病病毒感染)明显下降(图8),相比之下,过分地应用EPO来预防贫血的出现可能导致病人的生存期缩短。因此,美国ODAC指出,EPO应主要用于减少肿瘤化疗引起的贫血,并严格控制EPO的预防性使用。而目前中国的情况则有所不同,输血导致病毒感染,主要是病毒性肝炎,尤其是丙型肝炎病毒,这一情况应该值得关注。

丙型病毒性肝炎最常见的传播途径是输血、血浆或血制品等,80%~90%的输血后肝炎为丙型肝炎<sup>[22]</sup>。接受过输血、血液透析、器官移植、非一次性注射器和未经严格消毒的五官科器械、各种内镜等都是丙型肝炎高危人群。在2007年中国病毒性肝炎防治基金会主办的“中国丙型病毒性肝炎防治论坛”<sup>[23]</sup>上提到,据1992年我国病毒性肝炎血清流行病学调查表明,我国一般人群抗-HCV阳性率为3.2%,约有3800万人感染丙型肝炎病毒。从中国卫生部全国法定报告传染病疫情统计也显示,我国丙型肝炎新发病人数量呈逐年上升趋势<sup>[22]</sup>。

因此专家组认为,在权衡肿瘤生长和输血导致病毒性肝炎风险方面,作为治疗肿瘤相关性贫血的主要手段,在中国EPO的使用推荐等级应比欧美国家要高。

**Figure 1:** Risk of Transfusion-Transmitted HIV, HBV, HCV, and Bacterial Infection in the United States, 1984-2005<sup>5</sup>

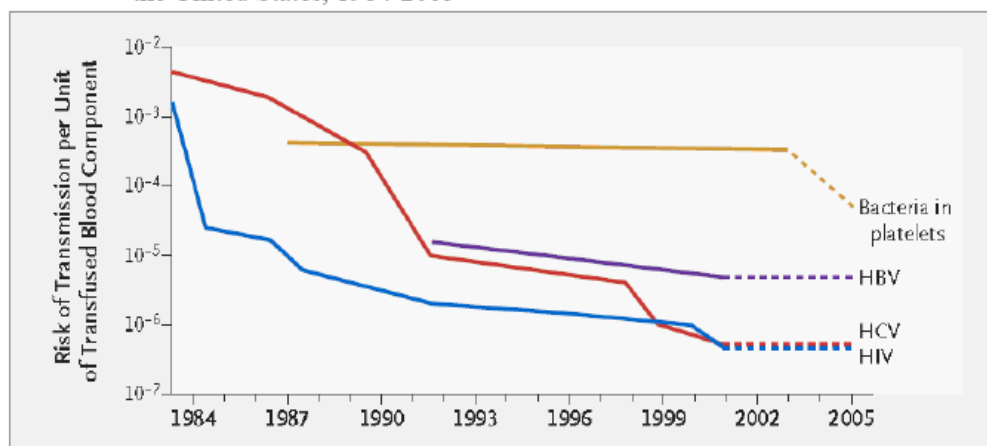


图8 输血致HIV、HBV、HCV及细菌感染的发生情况

3.4 国内肿瘤相关性贫血的治疗现状 目前，中国肿瘤相关性贫血的治疗状况非常不乐观。根据中国贫血调查的报告结果显示（表 8），大部分病人未得到治疗，接受纠正贫血治疗的患者仅出现在  $Hb < 8g/dL$  的人群中。在 2000 多例患者中，贫血患者为 757 例，其中曾经因为肿瘤相关性贫血接受输注红细胞悬液的患者 82 例（10.83%），而能够查找到记录接受过 EPO 治疗的患者仅 12 例(1.59%)。

表8 肿瘤相关性贫血的治疗情况

贫血程度	EPO 治疗		输血		口服铁剂		无治疗	
	<i>n</i>	百分比 (%)	<i>n</i>	百分比 (%)	<i>n</i>	百分比 (%)	<i>n</i>	百分比 (%)
轻度贫血	0	0	0	0	0	0	434	57.33
中度贫血	0	0	0	0	0	0	189	24.97
重度贫血	12	1.59	82	10.83	0	0	40	5.28
合计	12	1.59	82	10.83	0	0	663	87.58

EPO 治疗肿瘤治疗相关性贫血的国内文献主要涉及重组人促红素注射液，结果同样显示重组人促红素注射液能够有效提高肿瘤贫血病人的  $Hb$  水平，并降低贫血病人对输血的需求，疗效肯定。

3.4.1 重组人促红素注射液治疗肿瘤治疗相关性贫血的III期临床研究 国内采用重组人促红素治疗肿瘤相关性贫血的研究近几年也有较多的报道，其中主要分为两大类，一类为非随机研究，共 8 项（表 9），主要观察肿瘤相关性贫血病人治疗前、后  $Hb$  的变化情况<sup>[24-32]</sup>；另一类为随机对照研究，共 8 项（表 10），主要观察治疗组与对照组治疗后  $Hb$  的变化<sup>[33-40]</sup>。后者循证医学证据比较可靠，另外有代表性的一项研究来自储大同等<sup>[41]</sup>报道的多中心、随机对照III期临床研究，121 例  $Hb \leq 10.5 g/dL$  或化疗后  $Hb$  下降  $\geq 1.5g/dL$  的肿瘤患者随机分为单纯化疗组和化疗同时联合 EPO（150~300 IU/Kg）组，EPO 每周 3 次，1 疗程 4~8 周。结果显示联合组能有效提高肿瘤贫血病人的  $Hb$  水平，62%患者治疗后  $Hb$  上升  $\geq 2.0g/dL$ ，明显高于单纯化疗组（3%）；同时，降低了贫血病人对输血的需求，联合组输血需求率为 7%，较单纯化疗组的 20%有显著统计学差异。

表 9 纳入研究的 8 项非随机对照临床研究

作者	<i>n</i>	<i>P</i>
刘莉等 <sup>[24]</sup>	58	NS
李贵香 <sup>[25]</sup>	45	>0.05
杨宇等 <sup>[26]</sup>	15	NS
杨婉华等 <sup>[27]</sup>	45	NS
饶爱华 <sup>[28]</sup>	31	NS
许建萍等 <sup>[29]</sup>	41	<0.05
徐菲等 <sup>[30]</sup>	30	>0.05
王志强等 <sup>[31]</sup>	39	>0.05
李睿等 <sup>[32]</sup>	121	NS

注：NS：未达到

表 10 纳入研究的 8 项随机对照临床研究

作者	<i>n</i>	<i>P</i>
安永恒等 <sup>[33]</sup>	131	NS
王玉斌等 <sup>[34]</sup>	147	NS
蒿汉坤 <sup>[35]</sup>	74	<0.05
周明等 <sup>[36]</sup>	38	<0.05
李斌等 <sup>[37]</sup>	40	NS
孟景晔等 <sup>[38]</sup>	35	>0.05
李勇等 <sup>[39]</sup>	262	<0.01
刘述江等 <sup>[40]</sup>	56	NS

注：NS：未达到

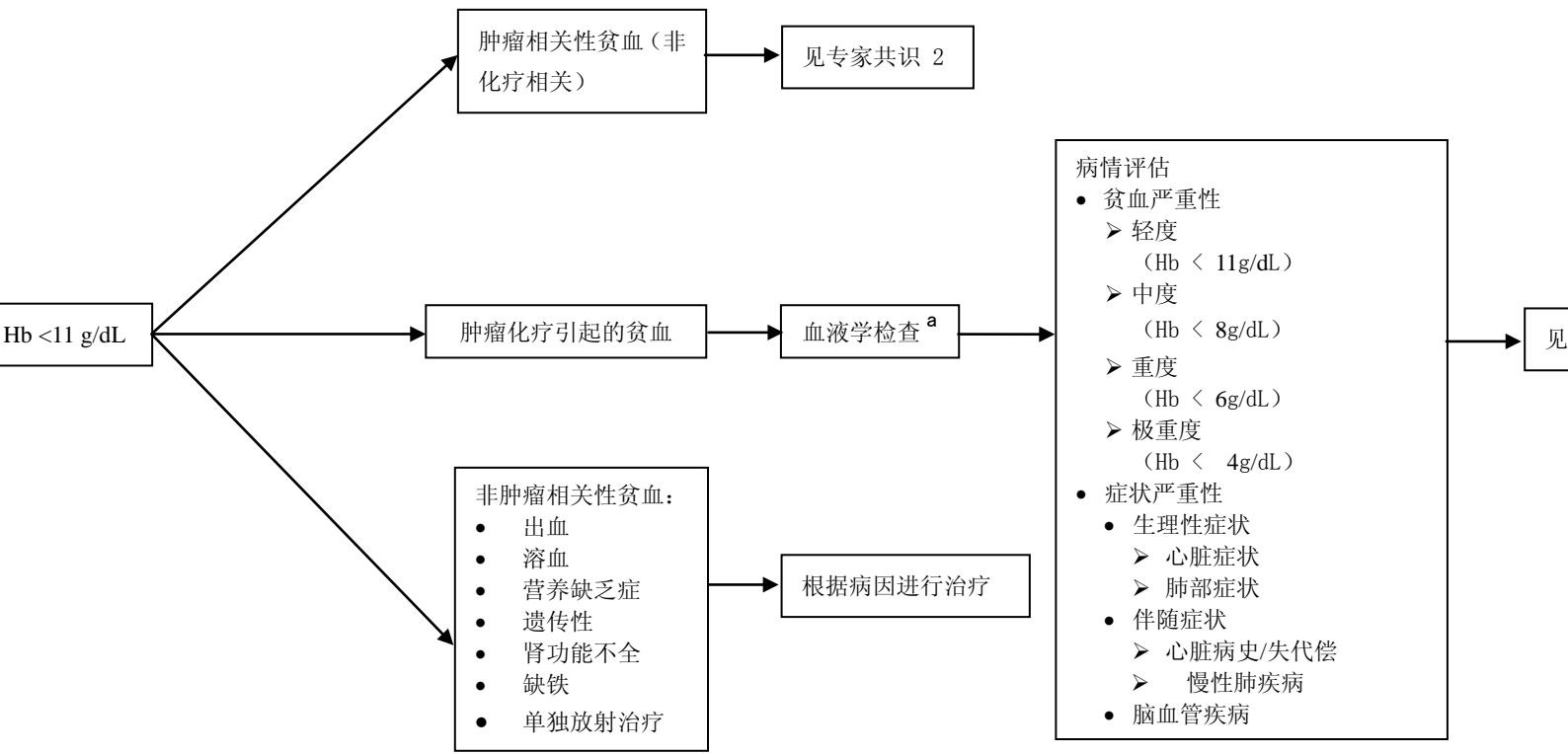
3.4.2 生活质量研究<sup>[42]</sup> 有关 EPO 治疗肿瘤相关性贫血后对病人生活质量影响的问题，国内报道的临床研究不多。温福刚等<sup>[42]</sup>曾报告一项前瞻性对照研究，43 例晚期肺癌患者随机分为单纯化疗组和化疗同时加 EPO（10 000IU）组，EPO 每周 3 次，连用 4~8 周。结果联合 EPO 组治疗后 KPS 评分和 QoL 明显改善（ $P<0.05$ ）。李睿等<sup>[32]</sup>曾报告一项前瞻性非随机对照研究，121 例肿瘤贫血患者使用 EPO  $\alpha$  治疗，以 FACT-An

评价贫血相关的生活质量，结果显示治疗后 FACT-An 评分较治疗前增高，线性回归分析显示 EPO  $\alpha$  治疗前后 Hb 变化与 FACT-An 改善显著相关。

4 EPO 治疗肿瘤相关性贫血专家共识

根据上述国内、外文献以及参考国外有关肿瘤相关性贫血的治疗共识，中国肿瘤相关性贫血治疗共识专家组提出如下的治疗共识：

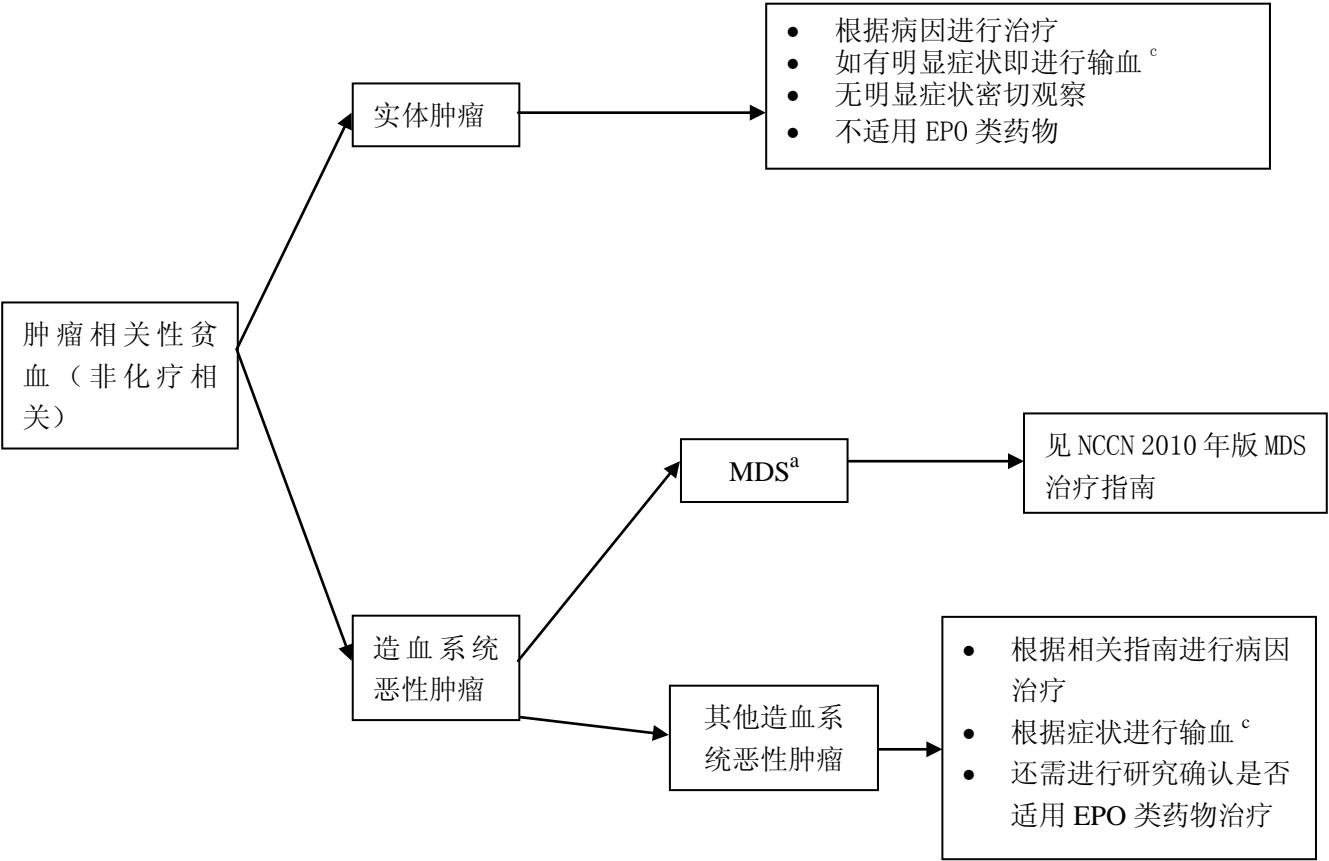
4.1 专家共识 1—— 肿瘤相关性贫血诊断以及病情评估



<sup>a</sup>：血液学检查，包括全血细胞检查、铁蛋白检查、维生素 B12 检查、叶酸检查、网织红细胞检查、溶血检查等



4.2 专家共识 2——肿瘤相关性贫血（非化疗相关）的治疗

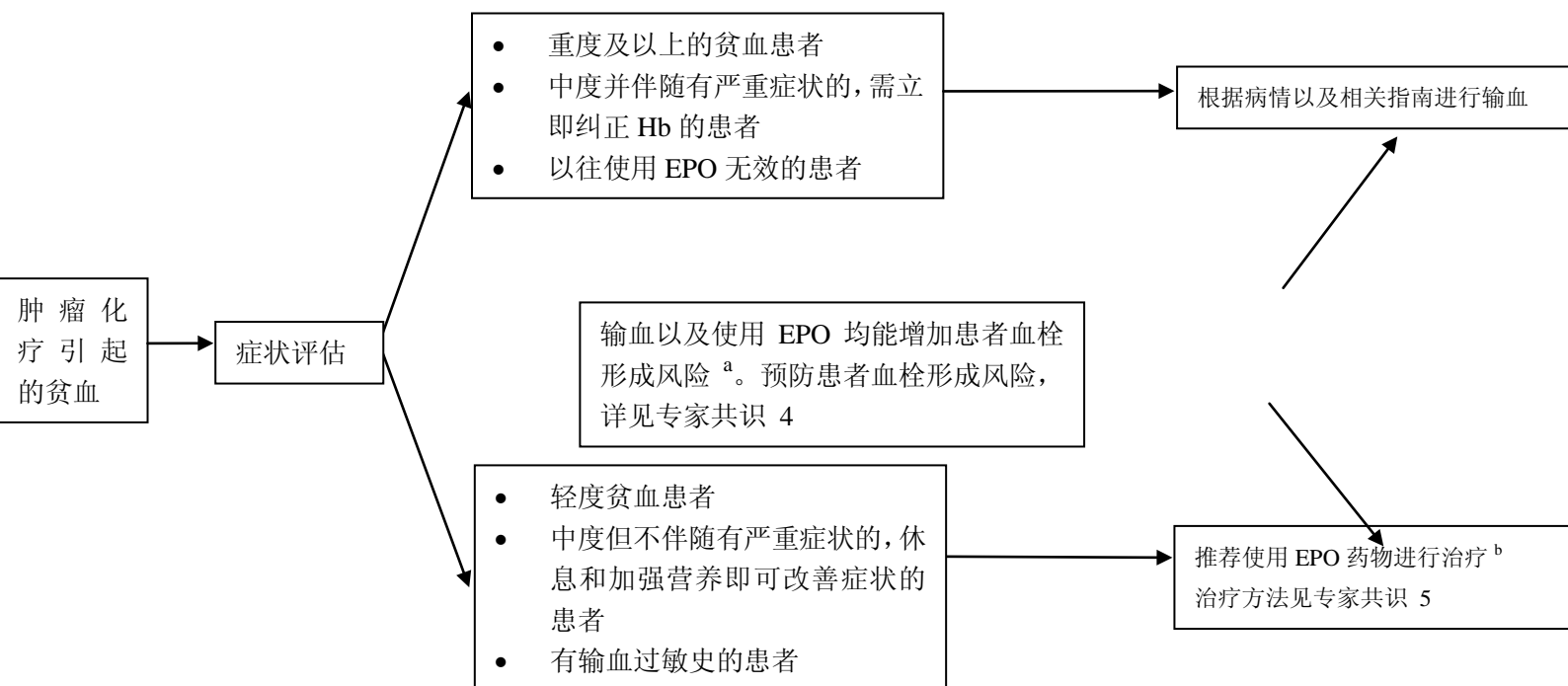


<sup>a</sup>: 在治疗低危型 MDS 时，建议使用 EPO 治疗<sup>b</sup>。中危以及高危型 MDS，则根据相关指南进行治疗

<sup>b</sup>: 在使用 EPO 同时，建议根据情况对患者进行补铁治疗。推荐采用静脉注射蔗糖铁。见专家共识 6

<sup>c</sup>: 输血能增加患者血栓形成风险。预防患者血栓形成风险，见专家共识 4

### 4.3 专家共识 3——肿瘤化疗相关性贫血治疗



<sup>a</sup>: 2009 年 6 月在 JCO 杂志发表的荟萃分析表明<sup>[22]</sup>，输血和 EPO 类药物均能增加患者血栓形成风险

<sup>b</sup>: 在使用 EPO 同时，建议根据情况对患者进行补铁治疗。推荐采用静脉注射蔗糖铁。见专家共识 6

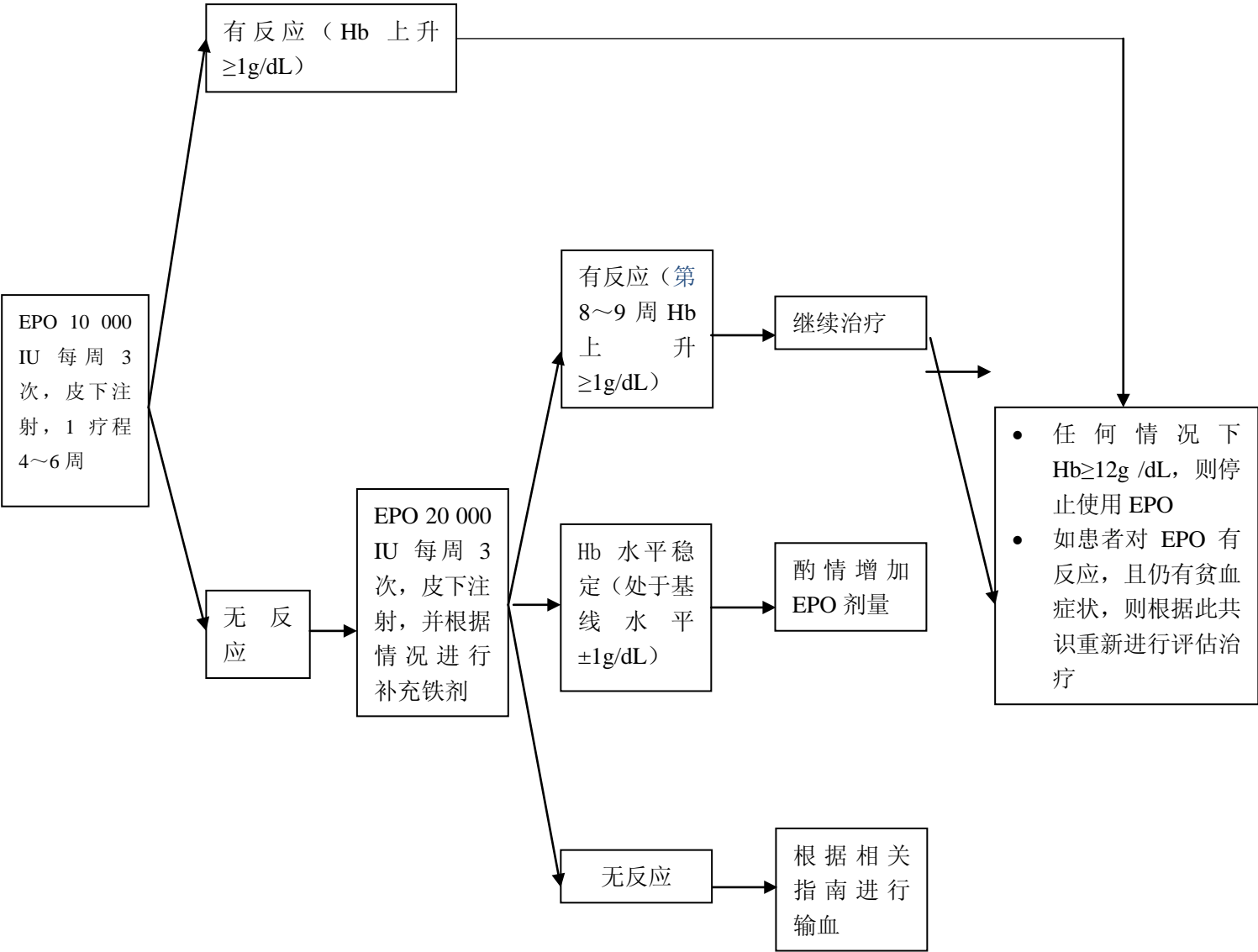
4.4 专家共识 4——输血和 EPO 治疗所致血栓的预防

高危血栓者评估

血栓形成风险评估，以作相应预防
<ul style="list-style-type: none"><li>• 血栓栓塞史</li><li>• 遗传变异</li><li>• 血液高凝状态</li><li>• 化疗前血小板计数升高</li><li>• 高血压</li><li>• 类固醇</li><li>• 长期制动</li><li>• 近期手术</li><li>• 多发性骨髓瘤的某些治疗</li><li>• 激素类药物等</li></ul>

应用 EPO 治疗肿瘤贫血时，一般 Hb 上升至 12g/dL 时可以停药，要注意高 Hb 出现，对于有血栓形成的高危人群<sup>[1]</sup>，见专家共识 5，应采用低分子肝素治疗，每日 2000~4000IU，可每日 1 次，也可 1 日 2 次。一般应用 1~2 周。如出现血栓，可应用 tPA 或低分子肝素或安妥进行治疗，参考 2010 NCCN 肿瘤与血栓治疗指南。

4.5 专家共识 5——EPO 使用方法和剂量



#### 4.6 专家共识 6——铁剂补充

4.6.1 血清铁蛋白和铁剂补充<sup>[4]</sup> 缺铁可分 3 个阶段：储铁缺乏（iron depletion, ID）、缺铁性红细胞生成（iron deficient erythropoiesis, IDE）及缺铁性贫血（iron deficiency anemia, IDA），三者总称为铁缺乏症。缺铁性贫血诊断：（1）血清铁<8.95μmol/L(50mg/dL)；（2）血清铁蛋白<12μg/L。一般轻度缺铁性贫血每周 1 次给予静脉铁 100mg，Hb 上升至正常一般需 2 周左右，重度可每周 1 次给予静脉铁 100mg，共用 4 周，如 Hb 上升 20g，可再连续给药，直至缺铁性贫血及状态恢复。在给予静脉铁之前应先做皮试，必须在医护人员监护下完成。

#### 4.6.2 铁剂补充适应症

- 口服铁剂：口服铁剂的优点是使用方便。缺点是服用后仅有 10%左右被人体吸收，同时胃肠道刺激症状比较严重。有部分患者对口服铁剂过敏。口服铁剂包括硫酸亚铁、富马酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、琥珀酸亚铁、乳酸亚铁，其中硫酸亚铁和富马酸亚铁比较常用。
- 肠道外铁制剂：肠道外铁剂的优点是能够被人体完全吸收，起效快，无胃肠道刺激症状。缺点是相对口服铁剂来说需要注射使用。肠道外铁剂包括右旋糖酐铁、葡萄糖酸铁、蔗糖铁。考虑到患者耐受性和药代动力学的原因，推荐使用蔗糖铁。
- 肠道外铁剂用于对口服铁不耐受或无反应的患者缺铁治疗，也可用于慢性肾衰患者的功能性缺铁和接受 EPO 类药物治疗的肿瘤患者。
- 右旋糖酐铁需要先应用试验剂量，尤其是既往有其他药物过敏的患者。推荐的右旋糖酐铁为低分子量右旋糖酐铁。

### 3、肠道外铁剂给药

	右旋糖酐铁	葡萄糖酸铁 <sup>a</sup>	蔗糖铁
	需要	医生决定	医生决定
试验剂量	25mg 缓慢静脉推注后等待 1h，再给予主要剂量	25mg 缓慢静脉推注或滴注	25mg 缓慢静脉推注
	5min 给予 100mg	60min 给予 125mg	60min 给予 200mg
用药剂量	数小时内滴注总剂量	每周重复给药 1 次，共 8 次 最大剂量=每次滴注 250mg	每 2~3 周重复给药 1 次 最大剂量=每次滴注 300~400mg
途径	静脉滴注，不推荐肌肉注射	静脉滴注或推注	静脉滴注或推注

注：<sup>a</sup>葡萄糖酸铁尚未在中国上市

#### 参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer- and chemotherapy-induced anemia. 2010,V.2[J/OL].2010(2010-08-01). <http://www.nccn.org/index.asp>.
- [2] Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol,2008, 26(1): 132-149.
- [3] Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults:incidence and treatment[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91: 1616-1634.
- [4] 张之南,沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M].3 版.北京: 科学出版社, 2007 : 5 – 6。
- [5] Del Mastro L, Gennari A, Donati S. Chemotherapy of non-small-cell lung cancer: role of erythropoietin in the management of anemia[J]. Ann Oncol, 1999, 10 (Supl 5): 91-94.
- [6] Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and

- treatment[J]. *Oncology*, 2005, 68(Suppl 1): 3-11.
- [7] Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2004,40:2293-2306.
  - [8] Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer[J]. *N Eng J Med*, 1990, 322: 1689-1692.
  - [9] Vogelzang N, Breitbart W, Cella D, et al. For the fatigue coalition patient, caregiver, and oncologist perception of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey[J]. *Semin Hematol*,1997,34(3 Suppl 2):4-12.
  - [10] Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999,91:1616-1634.
  - [11] Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2001,19: 2865-2874.
  - [12] Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: Definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects[J]. *J Natl Cancer Inst*,2001, 93: 266-276.
  - [13] 魏志武, 李锋春. 对 2286 例患者输血前 4 项检验结果的流行病学研究[J].*职业与健康*,2004, 20(7): 63-65.
  - [14] Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients[J]. *Semin Oncol*,1998, 25 (3 Suppl 7): 2-6.
  - [15] Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: Results of a comprehensive meta-analysis[J]. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(7): 489-498.
  - [16] Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3: CD003407.
  - [17] Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 362:1255-1260.
  - [18] Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5960 - 5972.
  - [19] Kaanders JH, van der Kogel AJ. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and neck cancer[J]. *Lancet*, 2004,363(9402):78-82.
  - [20] Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*,2009, 373: 1532-1542.
  - [21] Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia[J].*J Clin Oncol*, 27:2838-2847.
  - [22] 中国肝炎防治基金会. 丙肝防治[J/OL]. 2010 [2010-08-01]. <http://www.cfhp.org>.
  - [23] 徐肇珩.传染病学[M].2 版. 上海:上海医科大学出版社,1997:23-37.
  - [24] 刘莉, 丁乾, 陆海, 等. 重组人红细胞生成素治疗晚期非小细胞肺癌化疗相关性贫血疗效的观察[J]. *华中科技大学学报(医学版)*,2004,33(2): 219-221.
  - [25] 李贵香. 重组人红细胞生成素治疗放化疗诱发的贫血[J].*中国肿瘤*,2004, 13(3): 191-193.
  - [26] 杨宇, 王文秀, 姜秋颖,等. 重组人红细胞生成素治疗肿瘤相关性贫血[J].*中国临床康复*,2003, 7(9): 1486-1487.
  - [27] 杨婉华,王常玉,王世宣,等. 重组人红细胞生成素在恶性肿瘤贫血中的应用[J].*中国妇产科临床*, 2002, 3(2): 81-84.
  - [28] 饶爱华. 重组人促红细胞生成素治疗癌性贫血 31 例临床观察[J].*现代实用医学*, 2007, 19(7): 559-561.
  - [29] 许建萍,张湘茹. 益比奥治疗肿瘤化疗相关性贫血的临床观察[J].*辽宁医学杂志*, 2002, 16(5): 263-264.
  - [30] 徐菲,张力,向晓娟, 等. 重组人红细胞生成素大剂量冲击维持疗法治疗 30 例肿瘤相关性贫血的临床报告[J].*癌症*,2006, 25(9):1120-1122.
  - [31] 王志强,张力,徐菲. 重组人红细胞生成素每周 1 次疗法治疗肿瘤相关性贫血的疗效探讨——附 39 例报告[J].*新医学*,2006,37(3): 160-162.

- [32] 李 睿, 吴 晴, 陆 舜, 等. 重组人红细胞生成素- $\alpha$  治疗恶性实体瘤相关贫血的临床研究[J]. 肿瘤, 2008, 28 (2): 132-135.
- [33] 安永恒, 孙衍伟. 不同剂量 rhEPO 治疗 131 例癌症贫血的临床疗效评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(1): 17-19.
- [34] 王玉斌, 陈文俊, 郑维镠, 等. 大剂量/常规剂量促红细胞生成素治疗癌性贫血的随机对比研究[J]. 实用中西医结合临床, 2007, 7(2): 1-4.
- [35] 蒿汉坤, 蔡 端, 韩天权, 等. 围手术期应用重组人红细胞生成素的多中心随机对照研究[J]. 复旦学报(医学版). 2007; 34(2): 243-245.
- [36] 周 明, 王远东, 韩国栋, 等. 促红细胞生成素在食管癌患者中的应用[J]. 岭南现代临床外科, 2004, 4(2): 131-133.
- [37] 李斌, 方拥早. 肿瘤性贫血血清 Epo 与 Hb 浓度相关性研究[J]. 浙江中西医结合杂志. 2004; 14(7): 407-408.
- [38] 孟景晔, 黄仁魏, 林东军, 等. 红细胞生成素预防血液肿瘤化疗贫血的初步观察[J]. 广东医学, 2004, 25(11): 1329-1330.
- [39] 李 勇, 龙跃平. 促红素治疗胃肠道恶性肿瘤伴贫血[J]. 腹部外科, 2002, 15(4): 236-237.
- [40] 刘述江. 重组人红细胞生成素治疗妇科贫血初步研究[J]. 成都医药, 2004, 30(6): 326-327.
- [41] 储大同, 张湘茹, 李丽庆, 等. 重组人红细胞生成素治疗肿瘤化疗相关性贫血的作用[J]. 中华医学杂志, 2001, 17: 1086-1088.
- [42] 温福刚, 刘 君, 李子辉, 等. 重组人红细胞生成素联合化疗对肺癌重组人红细胞生成素联合化疗对肺癌患者生活质量的影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(12): 1871.

CSCO 肿瘤相关性贫血专家委员会:

主 任: 马 军 王杰军

副主任: 张 力 石远凯 朱 军 王健民 陆 舜

委员 (按照姓名拼音字母先后排序)

冯继锋 (江苏省肿瘤医院内科)、胡 冰 (安徽省立医院肿瘤内科)、黄 诚 (福建省肿瘤医院内科)、刘基巍 (大连医科大学一附院肿瘤内科)、李 进 (上海复旦肿瘤医院)、李贤玲 (辽宁省肿瘤医院内科)、刘文超 (西安西京医院)、刘晓晴 (北京 307 医院肿瘤内科)、刘云鹏 (中国医科大学一附院肿瘤内科)、陆 舜 (上海胸科医院)、卢 铀 (四川华西医院肿瘤中心)、马 军 (哈尔滨血研所)、马学真 (青岛市肿瘤医院)、秦叔逵 (南京八一医院)、石远凯 (医科院肿瘤医院)、王杰军 (第二军医大学附属长征医院)、王健民 (第二军医大学附属长海医院)、王 琳 (南京八一医院)、于世英 (武汉同济医院)、张明智 (郑州大学一附院肿瘤内科)、张 力 (广州中山大学肿瘤医院)、张军一 (广州南方医院)、张沂平 (浙江省肿瘤医院内科)、张 越 (吉林省肿瘤医院中西医结合科)、朱 军 (北京肿瘤医院)

主要执笔者: 马 军 王杰军 张 力

共识审校者: 秦叔逵 张锦翔 王 耀

收稿日期: 2010-09-20