文章编号: 1003-6946(2023) 12-0901-09

妇科恶性肿瘤患者贫血诊治的中国专家共识(2023 年版)

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组,中国医师协会微无创医学专业委员会

中图分类号: R737. 3,R556 文献标志码: B

1 概 述

贫血是指人体外周血红细胞容量减少,低于正常范围下限,不能运输足够的氧至组织而产生的综合征。由于红细胞容量测定较为复杂,临床上常以血红蛋白(hemoglobin,Hb) 浓度来代替。中国血液病专家认为在我国海平面地区,成年男性 Hb<120 g/L,成年女性(非妊娠状态) Hb<110 g/L,孕妇 Hb<100 g/L 即可诊断贫血[1]。肿瘤相关性贫血(cancer related anemia,CRA) 是指肿瘤患者在其疾病发展过程中或肿瘤治疗(如手术、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等) 过程中发生的贫血,是恶性肿瘤常见的伴随疾病或并发症之一,显著影响着患者的生活质量(quality of life,QoL) 及抗肿瘤治疗效果[2,3]。

为了深入了解恶性肿瘤患者的贫血发病率及其治疗状况,已有多项大型研究公布了结果。欧洲癌症相关的贫血调查(European cancer anaemia survey,ECAS) 是一项旨在评估癌症患者贫血的发生及治疗情况的前瞻性研究[4],共纳入了来自欧洲 24 个国家的 748 个癌症中心的 15367 例癌症患者,其结果显示,入组时有 39. 3%的癌症患者存在贫血,在 6 个月的调查期内,67. 0%的癌症患者发生贫血,其中 Hb<100 g/L 者约 39. 3%; 37. 1%在未开始抗肿瘤治疗时已发生贫血,化疗组的贫血率升高至 50. 5%,放化疗组为 43. 5%,放疗组为 28. 7%; 在不同癌种中,妇科肿瘤患者的贫血发生率最高(81. 4%),其次为肺癌(77. 0%)、淋巴瘤(72. 9%)、白血病(67. 7%)、乳腺癌(62. 2%)、胃肠道肿瘤(60. 8%)、头颈部肿瘤(51. 7%)、泌尿道肿瘤(50. 7%)。美国一项对 2008 ~ 2018 年诊断为妇科恶性肿瘤的 939 例患者(496 例子宫内膜癌、258 例卵巢癌、126 例子宫颈癌、47 例外阴癌、12 例阴道癌) 的回顾性队列研究显示,在确诊时,20%的患者存在贫血,在确诊后的 6 个月内,67%的患者出现贫血,但贫血患者中仅 1/3 接受了贫血评估,接受了贫血治疗者不足一半[5]。国内一项开放性、多中心、非干预性的横断面调查,纳入 97 家医院 7324 例成年恶性肿瘤患者,贫血总体发生率为 49. 2%,其中泌尿系统肿瘤的贫血发生率最高(62. 9%),其次是妇科肿瘤(60. 3%) 和胃肠道肿瘤(51. 1%)[6]。可见,贫血在妇科恶性肿瘤患者确诊时已普遍存在,并且常在肿瘤治疗过程中进一步加重,但目前对贫血的评估和管理容易被忽视。妇科恶性肿瘤相关性贫血(gynecological cancer related anemia,GCRA) 作为肿瘤整体治疗的一部分,也应受到关注和重视,相关的专家共识也亟待发布,以期通过对 GCRA 的全程管理,进一步改善妇科肿瘤患者的生活质量并延长生存期。

2 病因与机制

GCRA 的病因和发病机制复杂,可能是由于患者失血过多、红细胞破坏过多、红细胞生成不足或多种因素综合导致。总的来说,可归结为肿瘤相关因素、治疗相关因素和患者自身相关因素,但多数情况下是多因素的结果,难以严格区分[7,8]。

2. 1 肿瘤相关因素 ①失血增多: 阴道不规则流血是子宫颈癌、子宫内膜癌等妇科恶性肿瘤的主要临床症状; 肿瘤侵犯血管、器官可以导致慢性失血。因此,贫血十分常见,甚至出现重度贫血、失血性休克等。②造血减少: 如肿瘤侵及骨髓、肿瘤性疾病诱导机体产生造血负调控因子(如干扰素-γ、肿瘤坏死因子等) 等会影响造血功能[1,8]。

2. 2 治疗相关因素 ①手术: 是妇科恶性肿瘤的主要治疗手段,作为有创性治疗,术中均可能发生出血,特别是晚期卵巢癌肿瘤细胞减灭术以及转移复发子宫颈癌和子宫内膜癌等盆腔廓清手术等[9]。②放疗: 作为妇科恶性肿瘤的另一主要的治疗手段,盆腔是主要的放疗区域,而髂骨是成人的重要造血骨髓部位。因此放疗会影响其造血功能而导致贫血[9]。③化疗: 化疗是治疗妇科恶性肿瘤的常用方法,且疗程数较多,骨髓抑制是其最常见的不良反应。其机制包括: 化疗药物通过诱导骨髓基质细胞损伤、造血微环境交感神经系统损伤、造血干细胞衰老而介导机体发生骨

基金项目: 中央高水平医院临床科研项目(编号: 2022-pumch-B-083); 四川省自然科学基金项目(编号: 23NSFSC1143)
通讯作者: 张国楠,E-mail: zhanggn@ hotmail.com; 向 阳,E-mail: xiangy@ pumch.cn; 狄 文,E-mail: diwen163@ 163.com

髓抑制，且可能出现蓄积现象，导致贫血随着化疗周期增多而加重[10]。此外，化疗药物如顺铂，除了促进红细胞凋亡以外，还可以导致相关的肾毒性，会造成肾小管细胞损伤导致内源性促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）减少而引起贫血[9]。④靶向治疗和免疫治疗：靶向药物和免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）亦有血液学毒性，如卵巢癌的主要靶向治疗药物之一——聚二磷酸腺苷核糖聚合酶（poly adenosine diphosphate ribose polymerase，PARP）抑制剂（奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利、帕米帕利等）可靶向作用于 PARP1、PARP2、PARP3 和 PARP13，其中 PARP1 调节骨髓或血液系统的细胞分化，PARP2 在调节红细胞生成过程发挥作用[11]。因此，贫血是 PARP 抑制剂的主要不良反应之一，它也是导致药物减量和停药的常见原因。ICI 则会诱导机体发生免疫反应进而发生贫血[12]。

2.3 患者自身相关因素 ①营养不良：妇科恶性肿瘤患者常常合并营养不良，进而导致造血原料不足引起贫血，如铁、叶酸和维生素 B12 缺乏[7]；②合并其他疾病：如慢性肾脏疾病（chronic kidney disease，CKD）会导致 EPO 绝对或相对生成不足，以及尿毒症毒素抑制红细胞生成和促进红细胞凋亡而发生贫血[13,14]。

3 临床表现及 GCRA 对患者的影响

3.1 临床表现 GCRA 可以影响全身各个系统器官，引起多种症状。这些症状的严重程度取决于贫血的程度、发病速度和合并症情况[8]。可表现为皮肤黏膜苍白、乏力、头晕、头痛、萎靡、失眠、多梦、耳鸣、眼花、注意力下降、记忆力减退，还可引起消化功能下降，出现腹部胀满、食欲减退、大便的规律和性状改变及吞咽困难等，严重贫血还会影响呼吸及循环系统，出现气短、心悸、心率加快，甚至贫血性心脏病，严重影响患者生活质量。

3.2 对患者的影响

3.2.1 促进肿瘤进展 贫血导致的组织缺氧状态，更易使组织产生大量的血管生成因子，新生血管的产生可促进肿瘤病变进展。此外，异体输血还可能导致免疫抑制和肿瘤复发，这也是临床关注的问题[15~17]。

3.2.2 推迟或者中止治疗 贫血导致患者对化疗或放疗的耐受性降低，推迟治疗的正常实施或者降低化疗药物的剂量；严重贫血者，甚至可能中止治疗，从而影响患者的预后。

3.2.3 增加输血及其相关风险 输血是治疗严重贫血的传统方法，但是输血可能导致相关并发症，如增加感染血液传播疾病［如获得性免疫缺陷综合征（AIDS）、病毒性肝炎等］的风险。

3.2.4 对生存预后的影响 研究表明，贫血是影响患者生存预后的独立因素。尤其对于接受放化疗的患者，贫血可能因导致肿瘤组织的乏氧状态而降低放化疗的敏感性，或是导致治疗的延迟甚至未完成[8]。美国一项纳入 168 例Ⅱ~ⅣA 期子宫颈癌患者的回顾性研究显示[18]，治疗前 Hb≥120 g/L、119~100 g/L 或<100 g/L 3 组患者的 3 年无进展生存（progression-free survival，PFS）率分别为 73%、71%和 62%（$P<0.001$）。纳入 7 项研究、共 1495 例子宫内膜癌患者的系统评价和 Meta 分析结果显示，术前贫血患者的 5 年总生存（overall survival，OS）率和无瘤生存（disease-free survival，DFS）率显著低于不贫血患者，因此术前贫血可预测子宫内膜癌患者不良生存结局[19]。另一项关于卵巢癌的系统评价和 Meta 分析纳入了 5 项研究、共 856 例患者，结果显示，化疗前 Hb<120 g/L 预示 OS 更差[20]。来自日本妇科肿瘤学组（Japan Gynecologic Oncology Group，JGOG）的一项回顾性研究分析显示[21]，紫杉醇联合卡铂（paclitaxel-carboplatin，TC）方案治疗的 622 例卵巢癌患者中，与 Hb>80 g/L 相比，Hb<80 g/L 的延迟化疗及化疗减量的比例更高，中位 PFS 更短（分别为 777 天和 1100 天），相差近 1 年。

共识意见：妇科恶性肿瘤患者本身以及在治疗过程中，常常合并有贫血的发生。贫血将影响患者的生活质量，并可能导致肿瘤进展、治疗推迟与治疗中止及不良预后，临床工作中应该给予高度重视。

4 评估与诊断

4.1 贫血的评估 如果患者的 Hb 基线值较高，就可能掩盖其合并的贫血，因此，当 Hb≤110 g/L 时或 Hb 较基线值下降≥20 g/L 时均应启动 GCRA 评估，包括贫血相关的症状、体征以及实验室检查，见图 1[22,23]。常规检查包括：①血常规、外周血涂片、网织红细胞 Hb 含量和网织红细胞计数；②血清铁蛋白、总铁结合力（total iron blinding capacity，TIBC）和转铁蛋白饱和度（transferrin saturation，TSAT）；③叶酸、维生素 B12、乳酸脱氢酶；④粪便隐血试验等。必要时还应进行骨髓检查、Coombs 试验、胆红素测定等[22,23]。检测慢性炎症相关的指标，如 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、纤维蛋白原、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）等，以鉴别是否存在功能性铁缺乏。因妇科恶性肿瘤贫血最常见为缺铁性贫血[24]，故本共识侧重于缺铁性贫血的评估及诊治。

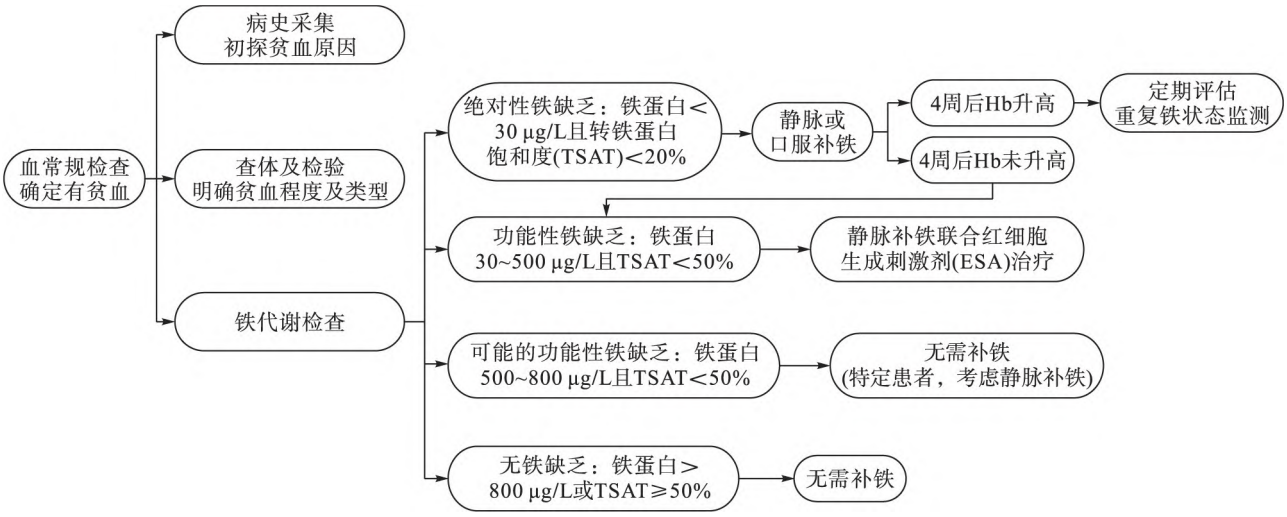

图 1　GCRA 评估流程[22,23]

4.2　**贫血的诊断**　应详细询问现病史、家族史、月经史，生育史、营养状况、危险因素暴露情况等，可帮助了解贫血发生的时间、速度、程度、并发症、可能的病因、诱因、治疗反应等。而全面的查体及实验室检查等可为进一步确定贫血的严重程度、类型等提供重要线索及依据。

4.2.1　**贫血的分类**　导致妇科恶性肿瘤患者贫血的原因较多，应在开始治疗前确定贫血的特征及任何潜在的、可纠正的合并症。基于不同的特征，贫血有不同的分类。如按照贫血发生的速度可分为急性贫血、慢性贫血；按照骨髓红系增生情况可分为增生不良性贫血和增生性贫血；按照红细胞形态可分为大细胞性贫血、正常细胞性贫血和小细胞低色素性贫血，见表 1；根据病因不同可分为红细胞生成减少性贫血、红细胞破坏过多性贫血、失血性贫血[1]。

表 1　贫血的分类[1,2]

贫血类型	概述	鉴别诊断
大细胞性贫血	MCV>100 fl MCHC 32%~35%	巨幼细胞贫血、伴网织红细胞大量增生的溶血性贫血、骨髓增生异常综合征、肝脏疾病
正常细胞性贫血	MCV 80~100 fl MCHC 32%~35%	再生障碍性贫血、溶血性贫血、骨髓病性贫血、急性失血性贫血、放疗或化疗相关贫血
小细胞低色素性贫血	MCV<80 fl MCHC<32%	缺铁性贫血、铁粒幼细胞贫血、珠蛋白生成障碍性贫血、慢性疾病性贫血、地中海贫血
网织红细胞减少	网织红细胞<0.5%	慢性疾病性贫血、溶血性贫血、铁缺乏、骨髓抑制或浸润
网织红细胞增多	网织红细胞>1.5%	溶血、化疗所致、自身免疫

注：MCV：红细胞平均体积；MCHC：平均红细胞血红蛋白浓度

4.2.2　**贫血的严重程度分级**　国际上贫血的诊断分级标准主要有两个，分别是为美国国立癌症研究所（National Cancer Institute，NCI）和世界卫生组织（World Health Organization，WHO）标准[25,26]，国内也根据临床实践和治疗方法进行了分级[1,27]。不同标准的定义见表 2。

共识意见：对妇科恶性肿瘤患者应常规评估贫血相关的症状、体征以及实验室检查。当 Hb≤110 g/L 时或 Hb 较基线值下降≥20 g/L 时，应进行 GCRA 评估，并进行分类和分级，以指导临床治疗。

表 2　贫血严重程度分级

贫血分级	分级标准（Hb，g/L）		
	NCI 标准[25]	WHO 标准[26]	中国标准[1,27]
0 级（正常）	≥正常值下限	≥120	≥110
1 级（轻度）	100~<正常值下限	110~119	91~<110
2 级（中度）	80~<100	80~109	61~90
3 级（重度）	<80	<80	31~60
4 级（极重度）	危及生命；需紧急治疗	-	≤30

5 治 疗

GCRA 的治疗分为对因治疗和对症治疗两部分。患者的贫血治疗应根据患者贫血的发病速度、程度、病因来制定。同时，还要考虑患者的年龄、体能状况、贫血症状、有无合并症及并发症、以及即将接受的肿瘤治疗方案。

5.1 对因治疗 即针对贫血发病原因的治疗。首先应尽可能明确贫血的原因，而对于 GCRA 而言，主要是针对妇科恶性肿瘤原发病变进行规范的精准治疗。此外，随着肿瘤患者生存期的延长，还必须考虑治疗相关性髓系肿瘤（therapy-related myeloid neoplasms，t-MN）。t-MN 是指细胞毒性治疗，包括化疗和（或）放疗之后出现的治疗相关性急性髓系白血病（therapy-related acute myeloid leukemia，t-AML）、治疗相关性骨髓增生异常综合征（therapy-related myelodysplastic syndrome，t-MDS），是长期存活的肿瘤患者的远期重要并发症之一，一旦出现往往预后较差。化疗、放疗、粒细胞集落刺激因子、年龄、肿瘤家族史等都可能会增加 t-MN 的风险[28]。

5.2 对症治疗 即纠正贫血治疗。目的是避免贫血相关的生命威胁或减轻贫血对患者带来的严重影响，为对因治疗争取机会、赢得时间、提高安全性、进而提高抗肿瘤治疗的疗效、提高患者生活质量等。

5.2.1 铁剂治疗 约 32%～60%的恶性肿瘤患者存在铁缺乏[29]，表现为缺铁性贫血。GCRA 主要是缺铁性贫血，应对患者进行铁状态评估。见图 1。

5.2.1.1 不同的铁状态 见图 1。①绝对性铁缺乏：是指体内总铁储备耗竭，表现为低 Hb、低血清铁和高 TIBC，TSAT<20%，铁蛋白水平<30 μg/L[22,23]。如果 TSAT 和铁蛋白参数不一致，在确定补铁是否有益时，应优先考虑低铁蛋白值。多数情况下，血清铁蛋白水平越低，存在真正铁缺乏的可能性就越大；但当恶性肿瘤患者处于慢性炎性状态时，也可导致血清铁蛋白水平的假性升高[2]，该情况下，TSAT 就成为诊断缺铁性贫血的主要参考指标。因此，在确定 GCRA 患者是否存在缺铁性贫血时，血清铁蛋白可能并不能准确反映体内的缺铁状态，需综合分析评估。此外，在非空腹状态下检测的血清铁或最近口服补铁，也可能出现血清铁蛋白假性升高，从而使 TSAT 百分比出现假性增高[2]。针对绝对性铁缺乏患者，建议单独使用静脉铁剂或口服铁剂治疗，不建议使用红细胞生成刺激剂（erythropoiesis-stimulating agent，ESA）。治疗后需要定期评估铁蛋白和 TSAT 水平，因为部分患者，尤其是持续性内出血的患者，绝对性铁缺乏可能会复发[23]。如果患者最初接受口服铁剂治疗，但 4 周后未见预期反应，则应考虑使用静脉铁剂。如果静脉铁剂 4 周后 Hb 没有明显改善，则应评估患者是否存在功能性铁缺乏[23]。②功能性铁缺乏：是指储存铁充足但生成红细胞产生所需的生物可利用铁缺乏，表现为铁蛋白在 30～500 μg/L 且 TSAT<50%[22,23]。可见于感染或炎症阻断铁向骨髓运输时，如慢性炎症性贫血[23]。针对功能性铁缺乏患者，应考虑使用 ESA 联合静脉铁剂或单纯静脉铁剂治疗[22,23]。③可能的功能性缺铁：是指储存铁充足但生成红细胞所需的生物可利用铁可能缺乏，表现为 TSAT<50%，铁蛋白 500～800 μg/L[22,23]。尽管临床试验表明这些患者可能患有功能性缺铁，但没有足够的数据支持在这种情况下常规使用静脉铁剂。建议不需要补铁或对特定患者考虑静脉补铁，不推荐 ESA 治疗[22,23]。④无铁缺乏：表现为铁蛋白>800 μg/L 或 TSAT≥50%的患者，不需要补铁或 ESA 治疗[22,23]。

共识意见：大多数 GCRA 是缺铁性贫血，故应对患者进行铁状态评估。铁状态分为绝对性铁缺乏、功能性铁缺乏、可能的功能性铁缺乏和无铁缺乏 4 类。对于绝对性铁缺乏和功能性铁缺乏的贫血患者，应根据具体情况，给予铁剂治疗。

5.2.1.2 铁剂的使用 补铁的途径：铁剂包括口服铁剂和静脉铁剂。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，同时可能有胃肠道刺激症状[23]。静脉铁剂的优点是生物利用度高，起效快，无胃肠道刺激症状；缺点是需要静脉注射，没有口服用药那么便利，且可能出现静脉炎等风险[23]。虽然口服铁剂适用于大多数缺铁性贫血患者，但许多化疗相关性贫血患者采用口服铁剂治疗效果不理想，起效慢且耐受性差，使得静脉铁剂治疗成为更合适的选择[23]。研究证据表明，在改善化疗相关性贫血患者的 Hb 反应率方面，静脉铁剂较口服铁剂高约 2.6%～14.9%[30-34]。功能性铁缺乏患者肝脏合成铁调素增加，抑制肠道铁的吸收，同时降低体内的铁转运，导致可利用铁不足（转铁蛋白结合铁），因此口服铁在这种情况下效果差，而静脉铁剂可以克服上述原因导致的“铁阻滞（iron block）”，从而有效纠正贫血[23]。

可使用的静脉铁剂种类：目前国内可使用的静脉铁剂包括蔗糖铁、低分子量右旋糖酐铁、异麦芽糖酐铁和羧基麦芽糖铁。所有静脉铁剂在足量使用的前提下疗效相当，主要差别在于为了达到目标补铁量所需的给药次数，以及早期（4～8 周内）Hb 的提升速度[23]。第三代静脉铁剂（异麦芽糖酐铁和羧基麦芽糖铁）可单次大剂量输注（异麦芽糖酐铁单次 1000 mg 或 20 mg/kg，羧基麦芽糖铁单次 1000 mg），大大提高了用药的便利性[23]。在正常医疗环境下静脉铁剂的使

用是安全的。但须强调，静脉铁剂使用中，存在相关的不良反应，包括低血压、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、注射部位疼痛、高血压、呼吸困难、皮疹、瘙痒、头痛、眩晕、电解质紊乱等。尽管这些副反应发生率低，但还是推荐静脉铁剂应在有急救能力的医疗机构使用，且每次给药后，患者需留观至少 30 分钟[23]。

补铁量：需要根据患者的 Hb 水平及体质量计算个体化的铁需求量，可使用 Ganzoni 公式：所需补铁量(mg) = 体质量(kg) ×(目标 Hb - 实际 Hb)(g/L) × 0.24+500，也可使用说明书推荐的简化量表。多数患者需要补铁剂量在 1000 mg 或以上，根据不同药物分为单次或多次给药[23]。对于接受有心脏毒性化疗药物的患者，静脉铁剂与化疗药物应避免在同 1 天使用，可在化疗药物使用前或使用后，或化疗周期结束后输注[23]。

铁剂治疗后的监测：推荐每月监测全血细胞计数和铁状态(铁蛋白，TSAT)；如果缺铁性贫血复发或铁蛋白稳定并下降到<100 μg/L，TSAT 仍保持<20%，推荐重复静脉注射铁治疗(见图 1)[22]。如果使用羧基麦芽糖铁，建议监测血清磷酸盐水平。如果患者磷酸盐轻度降低，则用富含磷的药物治疗，如果患者严重降低，则使用处方磷酸盐治疗[35]。低磷血症通常在 3~6 周内恢复[35]。

共识意见：①在提高 GCRA 患者的 Hb 方面，静脉铁剂较口服铁剂起效快、副反应小，是更合适的选择；②各种静脉铁剂在足量使用的前提下疗效相当，但提升 Hb 的速度和给药次数有所不同；③第三代静脉铁剂(异麦芽糖酐铁和羧基麦芽糖铁)由于安全性提升，可以单次大剂量输注，更方便和快捷；④铁剂治疗后每月监测全血细胞计数和铁状态。

5.2.2 ESA 治疗 ESA 可刺激红细胞水平低的患者的红细胞生成，ESA 治疗 GCRA 的获益包括：有效升高和维持 Hb 水平、减少和避免输血需求、改善患者贫血相关症状和生活质量，以及增加患者对放化疗的敏感性等。

5.2.2.1 ESA 治疗的适应证、时机与目标值 ESA 治疗的适应证：采用 ESA 治疗的目的在于减少输血需求，同时提高患者生活质量，主要适用于一些肿瘤合并中重度慢性肾脏疾病、正在姑息治疗的化疗相关性贫血患者[22,23]。ESA 不适用于未接受肿瘤治疗、未接受骨髓抑制治疗、以及以根治性治疗为目的的肿瘤患者[22,23,36]。

ESA 的启动治疗时机：主要参考 Hb 值，当 Hb≤100 g/L 时可启动促红细胞生成素(EPO)治疗。

EPO 治疗的目标值：为 110~120 g/L，如果超过 120 g/L，则需要根据患者的个体情况减少 EPO 剂量或者停止使用 EPO。

需要注意的是：①对于肿瘤患者，ESA 仅应用于因化疗导致骨髓抑制的贫血患者中；当患者在接受激素类药物、生物治疗或放疗时，不推荐使用 EPO，除非这些患者同时出现了由于化疗导致骨髓抑制造成的贫血[22,23,36]。②在 ESA 治疗 6~8 周没有反应的化疗相关贫血患者(Hb 增加<10~20 g/L 或输血需求没有减少)，应停止使用 ESA[22]。③对于早期的能够治愈的肿瘤，不推荐 ESA 治疗[22,23,36]。④并非所有的患者对 ESA 治疗均有反应。一项纳入了 2192 例接受 ESA 治疗的恶性肿瘤患者的研究中，有 65% 的患者的 Hb 提升≥10 g/L[37]。ESA 治疗可能需要数周才能见效，可以通过重复给药维持目标 Hb 值。ESA 治疗过程中应监测铁状态(血清铁、TIBC 和血清铁蛋白)以便对功能性铁缺乏进行判断及治疗[22,23]。

5.2.2.2 ESA 治疗的相关风险 包括：肿瘤进展的风险、血栓风险、高血压风险。

肿瘤进展的风险：ESA 治疗化疗相关性贫血是否会加速肿瘤生长、缩短患者生存期一直备受关注且存在争议。有研究发现，EPO 及 EPO 受体(EPO-R)广泛表达于多种恶性肿瘤细胞，EPO/EPO-R 的自分泌/旁分泌通路与肿瘤微血管形成、刺激肿瘤细胞增殖、抑制凋亡及对放化疗的敏感性有关[38]。因此，一些研究人员提出阻断 EPO 信号作为一种抗肿瘤策略[38]。发表于 Cochrane Database Syst Rev 的 Meta 分析结果显示[39]，当目标 Hb>120 g/L 时，使用 ESA 相关的死亡率增加；但当 ESA 的目标 Hb<120 g/L 时，并未排除生存期缩短和肿瘤进展的风险。此外，有研究认为 ESA 会增加卵巢癌的复发和死亡风险，影响其生存期[40]。但也有研究认为 ESA 并不会增加肿瘤进展的风险。一项纳入 120 例晚期子宫颈癌的随机临床试验(RCT)研究分为 ESA 组(n=60，EPO 10000 U，每周 3 次)和对照组(n=60，标准支持治疗)，ESA 组显著减少输血需求(Z=3.69，P<0.01)；两组 PFS、OS 无显著差异(P>0.05)[41]。还有研究认为放化疗联合 EPO 能提高子宫颈癌局部控制率和生存率[42]。因此，临床医生应该向患者说明应用 ESA 的相关风险和受益[22,23,36]。

血栓风险：多项研究证实，恶性肿瘤患者使用 ESA 治疗与血栓栓塞事件增加相关[43]。一项关于子宫颈癌或阴道癌放化疗患者使用 EPO 的研究显示，接受 EPO 治疗的患者有症状的静脉血栓事件的发生风险是未接受 EPO 治疗的 15 倍(OR 15.3，95% CI 3.1~76.7)[44]。恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞(venous thromboembolism，VTE)的原因很复杂，其风险因素包括既往 VTE 病史、遗传性或获得性基因突变、高凝状

态、化疗前血小板计数升高、近期手术、长期制动、使用类固醇激素以及存在高血压等合并症[23]。有风险因素的患者使用 ESA 血栓形成的风险可能更高[23]。来自医疗保健研究和质量机构(AHRQ)的系统评价数据显示,将 ESA 治疗延迟到 Hb<100 g/L 可以减少血栓栓塞事件并降低死亡率[45]。因此,在 ESA 治疗前应评估每位患者的危险因素,ESA 治疗过程中应警惕血栓栓塞的症状和体征。

高血压的风险:Cochrane 综述报告了恶性肿瘤患者使用 ESA 后高血压风险增加(*RR* 1.30,95% CI 1.08~1.56)[39]。2021 年发表的一项系统综述也报道了服用 ESA 的恶性肿瘤患者高血压风险增加[46]。因此,在开始 ESA 治疗之前,应将患者血压控制在理想范围内,并在整个治疗期间定期监测[22]。

共识意见:ESA 治疗恶性肿瘤(包括妇科恶性肿瘤)化疗相关性贫血是否会加速肿瘤生长、影响患者的预后,一直存在争议。①临床医生应该向患者说明 ESA 相关风险和受益。建议当 Hb≤100 g/L 时方可应用 ESA 治疗;ESA 治疗的目标值为 110~120 g/L,如果超过 120 g/L,则需要根据患者的个体情况减少 ESA 剂量或者停止使用 ESA。②化疗贫血患者在 ESA 治疗 6~8 周没有反应时(Hb 增加<10~20 g/L 或输血需求没有减少),应停止使用 ESA。③对于早期的能够治愈的肿瘤,不推荐 ESA 治疗。④ESA 治疗过程中应警惕血栓栓塞以及高血压的症状和体征,做好定期监测。

5.2.3 输血治疗

5.2.3.1 输血的适应证 当 Hb<60 g/L 或临床需紧急纠正缺氧状态时(如子宫颈癌、子宫内膜癌大出血时)或对 EPO 无效的慢性症状性贫血以及在没有时间接受 EPO 治疗的严重贫血(如妇科肿瘤治疗前发现重度贫血,需尽快手术或放化疗以控制肿瘤)者可考虑输注悬浮红细胞治疗[9],能够快速提升 Hb 水平,提高组织氧合水平,改善贫血相关症状。红细胞输注可以立即纠正患者的贫血[22]。但如肿瘤持续存在或具有细胞毒性的化疗药物继续治疗,患者 Hb 很快会降至输血前水平,导致治疗过程中 Hb 的波动较大,正常 Hb 水平维持时间短。目前血源日趋紧张、临床用血的逐步规范及输血治疗肿瘤相关性贫血需慎重,原则上不主张输血作为肿瘤患者纠正贫血的首选治疗手段,因此在 Hb≥80 g/L 时,原则上不应首先考虑输血[23]。

5.2.3.2 输血的目标值 妇科恶性肿瘤患者比普通人群更难确定输血治疗的目标值,需临床医生根据患者的年龄、症状、肿瘤病程、治疗、合并症等方面情况进行综合判断。一般情况下,无症状输血的目标值是将 Hb 维持在 70~90 g/L;有症状输血的目标是纠正血流动力学不稳定,将 Hb 维持在 80~100 g/L 以避免心动过速、呼吸急促、体位性低血压等的发生;在急性冠脉综合征或急性心肌梗死情况下维持 Hb ≥ 100 g/L[23]。

5.2.3.3 输血的风险 输血相关的风险包括病毒感染、过敏、免疫抑制、血容量增大(充血性心力衰竭)、血栓形成、铁过载等。①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,最常见的是丙型肝炎。②感染艾滋病毒的风险。③增加血栓形成的风险。在一项大型回顾性队列研究中,Khorana 等[47]对输血与静脉和动脉血栓栓塞之间的相关性进行了分析。在 50.4 万恶性肿瘤患者中,70542 例(14.0%)接受了至少 1 次悬浮红细胞输注,输血与未输血患者出现 VTE 的比例分别为 7.2%和 3.8%,出现动脉血栓栓塞的比例分别为 5.2%和 3.1%。多变量分析显示,红细胞输注是 VTE 增加的独立风险因素(*OR* 1.60,95% CI 1.53~1.67)。④铁过载风险。输血引起的铁过载近年来越来越受到重视,见于需要在数年内频繁输血以对贫血进行管理的患者。多次输血后铁的供给超过铁的需要,而引起体内总铁量过多,过量铁沉积于肝脏、心脏、皮肤和内分泌器官之中,常伴有纤维组织显著增生,导致多器官功能损害。在排除了活动性炎症、肝病、溶血和酗酒等因素的影响后,血清铁蛋白>1000 μg/L 诊断为铁过载,患者可表现为疲劳、皮肤发黑、关节痛、肝大、心肌病或内分泌疾病。因此,临床医生对铁过载需要有比较清醒的认识。⑤异体输血导致免疫抑制和肿瘤复发。一项回顾性研究探讨了卵巢癌患者围手术期红细胞输注与输注相关免疫调节问题[48],纳入 87 例输血和 44 例未接受输血患者,结果显示红细胞输注与总生存下降相关。⑥其他风险。包括过敏反应、溶血反应和血容量增大(充血性心力衰竭)等。

共识意见:输血能够快速提升 Hb 水平,改善贫血相关症状。输血相关的风险包括病毒感染、过敏、免疫抑制、血容量增大(充血性心力衰竭)、血栓形成、铁过载等。输血治疗要掌握好适应证,不主张将输血作为纠正肿瘤患者贫血的首选治疗手段。

5.2.4 营养支持 妇科恶性肿瘤患者营养风险和营养不良发生率高,应常规进行营养风险筛查和评估,并遵循恶性肿瘤营养治疗的基本原则[49]。GCRA 以营养不足、丢失过多、造血不足原因居多,膳食营养支持可从保障充足营养、增加造血原料、促进吸收 3 个方面进行。

5.2.4.1 保障充足营养 ①能量:按不同体力活动状况对患者进行能量计算,可活动的患者以 25~

30 kcal/kg·d 估算，卧床患者 20～25 kcal/kg·d，有条件的机构可采用间接能量代谢测定进行精确计算，同时应结合患者营养状态、营养治疗目标、病情等进行综合评估。②碳水化合物：占总能量的 50%～65%，如患者存在胰岛素抵抗，碳水化合物供能可适当降低。膳食碳水化合物主要来源于谷物、蔬菜、水果等。③蛋白质：适当增加蛋白质的摄入，供能比为 15%～35%，目标需要量为 1.2～2.0 g/kg·d，肾功能不全患者需要量限制在 1.0 g/kg·d 以内。优质蛋白质应占总蛋白量的 50%以上。蛋白质膳食来源主要为水产类、瘦畜肉、去皮禽类、鸡蛋、乳制品和豆类等。④脂肪：供能比为 20%～35%，对于体质量稳定或减轻且伴有胰岛素抵抗的肿瘤患者，可适当增加脂肪摄入量，以优化糖脂比例。限制饱和脂肪摄入，适当增加含 n-3 多不饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸食物的摄入[50]。⑤膳食搭配：均衡多样，合理使用调料以提高食欲。贫血严重时易合并早饱、食欲不振、腹胀，可少量多餐以增加全天食物摄入的总量，同时应减少餐时液体的摄入。

5.2.4.2 增加造血原料、促进吸收 在保障充足和多样的食物供应的情况下，缺铁性贫血患者应增加动物性食物，特别是肝脏、红肉、血等富含铁的食物的摄入。维生素 A、C、B6、B12、叶酸等多种维生素影响人体铁的吸收利用和代谢功能，这些微量元素主要存在于植物性食物中，可与富含铁的食物同时摄入。也可选择铁强化食品或多种营养素强化的食品。避免大量含碱食物（如茶、咖啡、碳酸饮料）、钙剂、锌剂等影响铁吸收食物的摄入[51]。

共识意见：妇科恶性肿瘤患者应常规遵循恶性肿瘤营养诊疗原则，膳食营养方面应保障充足和多样的食物供应，对于缺铁性贫血患者应强化含铁丰富及促进铁吸收的食物的摄入。

6 小 结

GCRA 普遍存在且明显影响患者的生存质量及生存预后，其相关性贫血的治疗应该作为妇科恶性肿瘤患者整体治疗中不可忽视的一个重要组成部分。虽然输血显效快，但存在诸多弊端与风险，应该严格掌握输血的适应证；EPO 可用于 GCRA，但起效相对慢，且其安全性仍有一定争议，在临床实际治疗过程中，医生需要对于 EPO 可能给患者带来的获益以及风险进行综合评估；鉴于 GCRA 患者缺铁性贫血发生率高，补铁治疗、尤其是静脉铁剂可以在短期内提高缺铁性贫血患者的 Hb，且安全性良好。GCRA 应该得到重视，并进一步规范其治疗前评估、治疗用药及治疗后的监测。

利益冲突：专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

主审专家：郎景和（中国医学科学院北京协和医院）；马丁（华中科技大学同济医学院附属同济医院）；孔北华（山东大学齐鲁医院）；沈铿（中国医学科学院北京协和医院）

执笔专家：王登凤（电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院）；杨智蓉（电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院）；刘红（电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院）；蒋芳（中国医学科学院北京协和医院）；姜洁（山东大学齐鲁医院）；陈刚（华中科技大学同济医学院附属同济医院）；熊竹娟（电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院）；狄文（上海交通大学医学院附属仁济医院）；向阳（中国医学科学院北京协和医院）；张国楠（电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院）

参与编写及讨论专家（按姓氏汉语拼音排序）：曹冬焱（中国医学科学院北京协和医院）；蔡云朗（中南大学附属中大医院）；陈飞（中国医学科学院北京协和医院）；陈刚（华中科技大学同济医学院附属同济医院）；陈诚（重庆市人民医院/重庆市医学科学院）；陈丽宏（陕西省人民医院）；陈琼华（厦门大学附属第一医院）；程文俊（南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院）；崔竹梅（青岛大学附属医院）；狄文（上海交通大学医学院附属仁济医院）；冯炜炜（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；郭红燕（北京大学第三医院）；郭涛（四川大学华西第二医院）；华克勤（复旦大学附属妇产科医院）；何善阳（广东省人民医院）；姜洁（山东大学齐鲁医院）；侯文杰（苏州大学附属独墅湖医院）；胡元晶（天津市中心妇产科医院/南开大学附属妇产医院）；纪妹（郑州大学第一附属医院）；蒋芳（中国医学科学院北京协和医院）；季晓黎（成都中医药大学附属医院）；孔北华（山东大学齐鲁医院）；郎景和（中国医学科学院北京协和医院）；鹿欣（复旦大学附属妇产科医院）；李斌（中国医学科学院肿瘤医院）；李小平（北京大学人民医院）；李秀琴（中国医科大学附属盛京医院）；李源（中国医学科学院北京协和医院）；梁志清（陆军军医大学第一附属医院）；刘崇东（首都医科大学附属北京朝阳医院）；刘红（电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院）；刘军秀（中山大学附属第一医院）；吕卫国（浙江大学医学院附属妇产科医院）；娄阁（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院）；卢淮武（中山大学孙逸仙纪念医院）；马晓欣（中国医科大学附属盛京医院）；孟元光（解放军总医院妇产医学部）；米鑫（北京儿童医院顺义妇儿医院/北京顺义区

妇幼保健院)；生秀杰(广州医科大学附属第三医院)；宋坤(山东大学齐鲁医院)；宋磊(解放军总医院妇产医学部)；汪辉(浙江大学医学院附属妇产科医院)；王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)；王世军(首都医科大学宣武医院)；王新宇(浙江大学医学院附属第一医院)；王彦龙(厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院)；向阳(中国医学科学院北京协和医院)；熊光武(北京大学国际医院)；熊竹娟(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)；肖青(中山大学附属第八医院)；杨萍(石河子大学附属第一医院)；杨英捷(贵州医科大学附属肿瘤医院/贵州省肿瘤医院)；杨智蓉(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)；张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)；张晓玲(江西省妇幼保健院/南昌医学院附属妇幼保健院)；张燕(武汉大学人民医院)；张瑜(中南大学湘雅医院)；朱琳(山东大学第二医院)；朱滔(浙江省肿瘤医院)；赵宏喜(空军军医大学唐都医院)

学术秘书：张灿、李俊杨、梅冰洁(均为电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)

参 考 文 献

[1] 葛均波,徐永健,王 辰 主编.内科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:536-561.

[2] 中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会.肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015-2016 版)[J].中国实用内科杂志,2016,36(S1):1-21.

[3] Madeddu C,Neri M,Sanna E,et al.Experimental drugs for chemotherapy-and cancer-related anemia[J].J Exp Pharmacol,2021,13:593-611.

[4] 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(15):2293-2306.

[5] Hufnagel DH,Mehta ST,Ezekwe C,et al.Prevalence of anemia and compliance with NCCN Guidelines for evaluation and treatment of anemia in patients with gynecologic cancer[J].J Natl Compr Canc Netw,2021,19(5):513-520.

[6] 宋正波,陆 舜,冯继锋,等.中国肿瘤相关性贫血发生率及治疗现状的流行病学调查研究[J].中国肿瘤,2019,28(9):718-722.

[7] Cybulska P,Goss C,Tew WP,et al.Indications for and complications of transfusion and the management of gynecologic malignanciesa[J].Gynecol Oncol,2017,146(2):416-426.

[8] Abdel-Razeq H,Hashem H.Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia[J].Crit Rev Oncol Hemat,2020,145:102837.

[9] 徐漫漫,姚书忠.从妇科角度解读《肿瘤相关性贫血临床实践指南》(2015~2016 版)[J].实用妇产科杂志,2018,34(3):179-182.

[10] 孙 琦,李文倩,解友邦,等.化疗后骨髓抑制机制的研究进展[J].国际肿瘤学杂志,2023,50(1):33-36.

[11] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.PARP 抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021 年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(11):1119-1130.

[12] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会.抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2021,26(11):1020-1027.

[13] Gilreath JA,Stenehjem DD,Rodgers GM.Diagnosis and treatment of cancer-related anemia[J].Am J Hematol,2014,89(2):203-212.

[14] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组.中国肾性贫血诊治临床实践指南[J].中华医学杂志,2021,101(20):1463-1502.

[15] 汪德清.临床输血风险及应对策略[J].中国临床医生杂志,2014,42(11):1-4.

[16] Cata JP,Wang H,Gottumukkala V,et al.Inflammatory response,immunosuppression,and cancer recurrence after perioperative blood transfusions[J].Brit J Anaesth,2013,110(5):690-701.

[17] Sebestyén A,Kopper L,Dankó T,et al.Hypoxia signaling in cancer:from basics to clinical practice[J].Pathol Oncol Res,2021,27:1609802.

[18] Kunos CA,Fabian D,Fredericks T,et al.Hemoglobin level associates with survival in women from appalachian kentucky with uterine cervix cancer[J].Front Oncol,2023,13:1132135.

[19] Abu-Zaid A,Alomar O,Abuzaid M,et al.Preoperative anemia predicts poor prognosis in patients with endometrial cancer:a systematic review and Meta-analysis[J].Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2021,258:382-390.

[20] Pergialiotis V,Daskalakis G,Thomakos N,et al.Prechemotherapy hemoglobin levels as a predictive factor of ovarian cancer survival:a systematic review and Meta-analysis[J].Am J Clin Oncol,2019,42(9):725-731.

[21] Kumagai S,Sugiyama T,Shoji T,et al.Does severe anemia caused by dose-dense paclitaxel-carboplatin combination therapy have an effect on the survival of patients with epithelial ovarian cancer? Retrospective analysis of the Japanese Gynecologic Oncology Group 3016 trial[J].Int J Gynecol Cancer,2011,21(9):1585-1591.

[22] Griffiths EA,Roy V,Alwan L,et al.Hematopoietic growth factors,Version 2.2023,NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines)[EB/OL].[2023-03-06].https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.

[23] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.肿瘤相关性贫血临床实践指南 2022[M].北京:人民卫生出版社,2022:3-47.

[24] Muñoz M,Acheson AG,Auerbach M,et al.International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency[J].Anaesthesia,2017,72(2):233-247.

[25] National Institutes of Health,National Cancer Institute.Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)Version 5.0[EB/OL].[2017-11-27].https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

[26] World Health Organization.Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity 2011[EB/OL].[2011-05-31].https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1

[27] 沈 悌,赵永强.血液病诊断及疗效标准[M].4 版.北京:科学出版社,2018:3.

[28] 危 彤,袁 芃.实体肿瘤治疗相关性髓系肿瘤研究进展[J].中国肿瘤临床,2022,49(4):188-192.

[29] Aapro M,Österborg,A,Gascón P,et al.Prevalence and management of cancer-related anaemia,iron deficiency and the specific role of i.v.iron[J].Ann Oncol,2012,23(8):1954-1962.

[30] Bastit L,Vandebroek A,Altintas S,et al.Randomized,multicenter,controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia[J].J Clin Oncol,2008,26(10):1611-1618.

[31] Pedrazzoli P,Farris A,Del Prete S,et al.Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha[J].J Clin Oncol,2008,26(10):1619-1625.

[32] Mhaskar R,Djulbegovic B.Iron supplementation for chemotherapy induced anemia in patients receiving erythropoiesis-stimulating agents[J].JAMA Oncol,2016,2(11):1499-1500.

[33] Steensma DP,Sloan JA,Dakhil SR,et al.Phase III,randomized study of the effects of parenteral iron,oral iron,or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia[J].J Clin Oncol,2011,29(1):97-105.

[34] Wolf M,Rubin J,Achebe M,et al.Effects of iron isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia:two randomized clinical trials[J].JAMA,2020,323(5):432-443.

[35] Gilreath JA,Rodgers GM.How I treat cancer-associated anemia[J].Blood,2020,136(7):801-813.

[36] Bohlius J,Bohlke K,Castelli R,et al.Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents:ASCO/ASH clinical practice guideline update[J].Blood Adv,2019,3(8):1197-1210.

[37] Ludwig H,Aapro M,Bokemeyer C,et al.Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe:findings from the anaemia cancer treatment(ACT) study[J].Eur J Cancer,2009,45(9):1603-1615.

[38] 李 梅,吕 跃,陈晓勤.促红细胞生成素及其受体在恶性肿瘤组织中的表达及功能的研究进展[J].癌症,2008,27(6):667-672.

[39] Tonia T,Mettler A,Robert N,et al.Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer[J/CD].Cochrane Database Syst Rev,2012,12:CD003407.

[40] Rocconi RP,Sullivan P,Long B,et al.Treatment of chemotherapy-induced anemia in ovarian cancer patients does the use of erythropoiesis-stimulating agents worsen survival[J].Int J Gynecol Cancer,2012,22(5):786-791.

[41] Gupta S,Singh PK,Bisth SS,et al.Role of recombinant human erythropoietin in patients of advanced cervical cancer treated "by chemoradiotherapy"[J].Cancer Biol Ther,2009,8(1):13-17.

[42] Blohmer JU,Paepke S,Sehouli J,et al.Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer:results of the NOG-GO-AGO intergroup study[J].J Clin Oncol,2011,29(28):3791-3797.

[43] Bennett CL,Silver SM,Djulbegovic B,et al.Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer associated anemia[J].JAMA,2008,299(8):914-924.

[44] Wun T,Law L,Harvey D,et al.Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy,radiation and erythropoietin[J].Cancer,2003,98(7):1514-1520.

[45] Grant MD,Piper M,Bohlius J,et al.Epoetin and darbepotin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment:comparative effectiveness update[J/OL].Rockville MD:Agency for Healthcare Research and Quality,2013,[2011-05-31].http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143013/

[46] Gergal Gopalkrishna Rao SR,Bugazia S,Dhandapani TPM,et al.Efficacy and cardiovascular adverse effects of erythropoiesis stimulating agents in the treatment of cancer-related anemia:a systematic review of randomized controlled trials[J].Cureus,2021,13(9):e17835.

[47] Khorana AA,Francis CW,Blumberg N,et al.Blood transfusions,thrombosis,and mortality in hospitalized patients with cancer[J].Arch Intern Med,2008,168(21):2377-2381.

[48] Connor JP,O'Shea A,McCool K,et al.Peri-operative allogeneic blood transfusion is associated with poor overall survival in advanced epithelial ovarian cancer;potential impact of patient blood management on cancer outcomes[J].Gynecol Oncol,2018,151(2):294-298.

[49] Arends J,Bachmann P,Baracos V,et al.ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J].Clin Nutr,2017,36(1):11-48.

[50] 中国营养学会肿瘤营养管理分会.恶性肿瘤患者康复期营养管理专家共识(2023 版)[J].中华临床营养杂志,2023,31(2):65-73.

[51] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防的多学科专家共识(2022 年版)[J].中华医学杂志,2022,102(41):3246-3256.

(收稿日期:2023-11-02)