

抗肿瘤治疗所致骨髓抑制的研究与进展

张 淇¹, 姬发祥^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月19日; 录用日期: 2024年3月26日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

随着人类对肿瘤不断的攻克, 化疗药物, 免疫检查点抑制剂和靶向药物在治疗恶性肿瘤方面取得巨大进展, 抗肿瘤药物所诱发的副作用主要有骨髓抑制、口腔炎、粘膜炎、腹泻和呕吐。其中, 骨髓抑制是抗肿瘤治疗过程中最可能产生严重后果的副反应。本文将综述抗肿瘤治疗所致骨髓抑制的研究进展, 明确抗肿瘤治疗后所致的骨髓抑制的病理变化, 为治疗骨髓抑制的药物研发指出方向, 为临幊上对骨髓抑制预防性手段提供理论依据。

关键词

抗肿瘤治疗后骨髓抑制, 化学治疗, 靶向治疗, 免疫检查点抑制剂

Research and Progress of Bone Marrow Suppression Induced by Anti-Tumor Therapy

Qi Zhang¹, Faxiang Ji^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 19th, 2024; accepted: Mar. 26th, 2024; published: Jun. 11th, 2024

Abstract

As humans continue to make strides in conquering tumors, significant progress has been made in the treatment of malignant tumors with chemotherapy drugs, immune checkpoint inhibitors, and

*通讯作者。

targeted therapies. The side effects induced by anti-tumor drugs mainly include bone marrow suppression, oral mucositis, mucositis, diarrhea, and vomiting. Among them, bone marrow suppression is the most likely side effect to produce serious consequences during anti-tumor treatment. This article will review the research progress on bone marrow suppression induced by anti-tumor therapy, clarify the pathological changes of bone marrow suppression caused by anti-tumor treatment, point out directions for drug development to treat bone marrow suppression, and provide theoretical basis for preventive measures against bone marrow suppression in clinical practice.

Keywords

Bone Marrow Suppression after Anti-Tumor Treatment, Chemotherapy, Targeted Therapy, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据 IARC 统计，截止至 2020 年，全球新发恶性肿瘤病例 1929 万例，全球恶性肿瘤死亡病例 996 万例。截止到 2020 年中国新发恶性肿瘤病例 457 万例，占全球 23.7% [1]。随着人类对肿瘤不断的攻克，化疗、免疫和靶向药物在恶性肿瘤治疗方面取得巨大突破，抗肿瘤治疗所诱发的副作用主要有骨髓抑制、恶心呕吐、脱发、腹泻和黏膜炎。其中，骨髓抑制是抗肿瘤治疗过程中最可能产生严重后果的副反应。中国临床肿瘤学会(CSCO)发布的《抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识》显示：80%以上化疗药物可导致骨髓抑制[2]。肿瘤患者使用化疗，免疫检查点抑制剂，ADC 类和靶向等药物后引发的骨髓抑制(CIM)主要表现为贫血，中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、和血小板减少[2]。抗肿瘤治疗相关性贫血(CIA)，可能导致患者出现晕厥，乏力等症状；白细胞减少使患者自身的免疫功能下降，导致粒缺性发热的发生，有感染脓毒性休克可能；血小板减少可能引发患者出现难以控制的重要脏器出血等[3]。严重的骨髓抑制不仅会影响患者对肿瘤治疗的耐受性和敏感性，而且还会导致抗肿瘤药物的剂量减少、治疗周期延长或中断等不良后果，从而降低治疗效果，促进疾病的进展，降低患者生活质量，同时也增加患者的经济负担，对预后产生不利影响。本文将对使用抗肿瘤药物导致骨髓抑制的机体变化进行综述，为临幊上对骨髓抑制预防性手段提供理论依据，为治疗骨髓抑制提供一定的指导意义，为提高患者治疗安全及抗肿瘤化学治疗的疗效等方面具有重要意义。

2. 抗肿瘤治疗导致骨髓抑制的机理

骨髓造血依赖于造血微环境，化疗药物打破造血微环境稳态，减少细胞因子产生，诱导造血祖细胞凋亡[4]。造血干细胞(HSC)受化疗药物影响，引起 HSC 自我更新能力下降和应激诱导的细胞早衰，使 HSC 静止、自我更新及分化之间的平衡被打破，对机体造血造成长期损害[5]。

2.1. 化疗药物诱导骨髓基质细胞损伤

化疗药物可通过影响线粒体功能，下调过氧化物酶，使体内氧化和抗氧化失衡，引起氧化损伤，抑制 BMSC 增殖，诱发其衰老和凋亡，并间接影响 HSC 功能[6]。同时 BMSC 受损后导致的高氧骨髓微环

境使 HSC 氧化应激增强, 发生应激诱导的细胞早衰, 或可通过高浓度活性氧引起造血细胞 DNA 损伤, 间接影响机体造血[7]。且活性氧水平降低可导致某些肿瘤转移[8]。因子表达水平研究发现化疗药物可导致 BMSC 合成分泌造血生长因子能力减弱, 包括干细胞因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、基质细胞衍生因子-1、白细胞介素-3 等[4] [9]。对造血具有负调控的细胞因子如: 肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 、干扰素- γ 等, 当其处于较高水平时, 可抑制造血[10]。化疗可诱导 BMSC 衰老, 同时, BMSC 衰老后可能存在持续的 DNA 损伤应答导致造血微环境活性氧升高或衰老相关分泌表型的激活, 使造血细胞发生应激诱导的细胞早衰, 间接引发化疗后骨髓抑制。化疗药物可引起造血微环境中交感神经系统(SNS) 损伤, 并且化疗后骨髓抑制恢复需要完整的 SNS 支持[11]。研究表明 SNS 损伤可加速 HSC 衰老。SNS 可通过以下方式调节造血: ① 交感神经作用于造血微环境中巢蛋白阳性的骨髓间充质干细胞, 维持 HSC 的存活与扩增; ② 交感神经纤维作用于血管周围细胞, 调节骨髓中 HSC 的静止和自我更新, 交感神经作用于血管运动的变化可以引起血管壁张力和反射性舒缓, 进而在对血窦大小和血流速度的控制上施加影响, 并在改善骨髓的血液循环和刺激造血方面发挥一定作用。③ 分泌去甲肾上腺素、神经肽 Y (NPY) 等神经递质, 直接或间接影响 HSC 的增殖[12] [13]。NPY 由交感神经释放, 通过与巨噬细胞、成骨细胞和内皮细胞上 Y1 受体结合, 作用于骨髓 SNS, 促进血管周围微环境中 HSC 的存活[14]。抗肿瘤治疗引起的多种细胞损伤反应, 例如 DNA 损伤、活性氧水平的升高以及线粒体功能障碍等, 会激活胞外信号调节激酶及 AMP 活化蛋白激酶, 以此来调节 P38 MAPK 的活性。

2.2. 靶向药物

靶向药物引起骨髓抑制的机制与靶向药物本身的作用机理密切相关。常见认为靶向药物可能会引发骨髓抑制, 其中, 基于靶向血管内皮生长因子(VEGF)的多种激酶抑制剂被广泛视为可能诱发骨髓抑制的因素, 而靶向表皮生长因子受体(EGFR)和 ALK/ROS1 的新一代小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs) 以及靶向 VEGF 的单克隆抗体皆相对较少见地导致骨髓抑制[14]。

此外, 靶向治疗药物也会引起骨髓抑制的反应, 例如, PARP 抑制剂是一种靶向治疗药物, 其可作用于 PARP1、PARP2、PARP3 和 PARP13, PARP 除参与 DNA 修复外, 在其他生理过程中也起到重要作用, 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中发挥作用。研究表明, PARP2 缺失会损伤小鼠红系细胞分化, 增加溶血反应, 导致贫血[15]。

2.3. 免疫药物

免疫检查点抑制剂(ICIs)引发骨髓抑制的原因是免疫药物可能诱导机体发生免疫反应, 致使肿瘤患者出现自免溶贫或免疫性血小板减少症等症状, 但其发生率较低。免疫抑制剂也会引起血液系统不良反应。CheckMate078 研究显示, 在纳武利尤单抗相关血液系统不良反应中贫血发生率约为 4%。

ICIs 可引起免疫性血小板减少(ITP)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP) [3]。其潜在机制目前仍不十分清楚, 可能存在以下机制: 1) 造血干细胞受损: 患者输注细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 或 PD-1/PD-L1 抑制剂行免疫治疗, 这些抗肿瘤药物可再次激活已经耗竭的 CD4+ 辅助 T 细胞、CD8+ 细胞毒性 T 细胞, 导致造血干细胞受损。2) 特异性抗体的产生: 纳武利尤单抗诱导或增加血小板特异性 IgG 自身抗体的产生, 促进巨核细胞破坏血小板, 而骨髓活检未发现异常细胞[3]。3) 异常细胞因子分泌: 活化的 T 细胞可分泌各种细胞因子, 导致血小板死亡增加。4) 血小板表面表达 PD-L1 受体, 是 ICIs 的直接靶细胞。有研究报道接受阿特珠单抗治疗的肺癌患者外周血中表达 PD-L1 的血小板数目明显下降。发生 I 级血小板下降患者的生存更好, 而 II 级及以上的患者未见生存的优势, 提示免疫介导的血小板减少可能是 ICIs 反应的结果, 同时也是其反应的生物标志物。

3. 现代医学对骨髓抑制的治疗

抗肿瘤治疗后，患者最常见的骨髓抑制表现为贫血，白细胞和血小板计数减少，严重情况下会导致患者出现诸如乏力晕厥、感染及出血等问题。因此，必要时根据患者病情对患者输注浓缩的悬浮红细胞和血小板成分血，以预防出现严重的不良反应。

1) 化疗相关性贫血(CIA)的通常导致患者出现多脏器缺血缺氧性改变和免疫力降低的症状，这些症状可能会加剧疾病的恶化，严重影响患者的生存质量和预后[16]。CIA 治疗方案主要为输注红细胞悬液，促红细胞生成素(EPO)和铁剂。

① 输注红细胞或全血是临床治疗 CIA 的主要方法，优点为可以迅速升高血红蛋白浓度，然而输血会导致输血相关性反应、输血相关性循环过载、病毒传播、细菌污染、铁过载和红细胞同种异体免疫等一系列风险[16]。

② EPO 为一种在肾脏内生成的细胞因子已被广泛用于临床实践，它的应用可显著减患者轻贫血症状以及肿瘤化疗患者对输注凝集红细胞的需求。促红细胞生成素类药物的主要特点在于对符合正常生理，提高了耐受性高以及使用方便等方面[16]。同时，有研究指出接受 EPO 治疗以纠正贫血且目标血红蛋白水平 $> 120 \text{ g/L}$ 的患者生存率呈下降趋势，但肿瘤患者生存率受到多方面因素共同作用，促红细胞生成素类药物对患者生存造成负面影响的结论尚需进一步印证[17]。

③ 在抗肿瘤治疗引起的骨髓抑制中，长期使用促红细胞生成素可能导致功能性缺铁[16]，铁贮存在网状内皮系统中，在 EPO 刺激下迅速生成与释放，大量转运到骨髓中促进红细胞生成，但同时会导致血清铁下降，无法满足连续的造血需求，从而削弱之后促红素类药物的治疗效果。口服补铁剂有硫酸亚铁、琥珀酸亚铁等。对 CIA 治疗后，食管癌，胃癌患者疾病控制率和总生存期有改善趋势[18]。

2) 化学治疗所导致的中性粒细胞减少(CIN)将可能提升侵袭性感染的发生率，此类情况可能使得患者增加医疗费用，抗生素的使用，或者延长住院治疗时间，甚至可能导致化疗药物使用的减少或延迟，严重的情况下可能会导致感染性休克、脓毒血症等威胁患者生命的并发症，且极端情况下会危及患者的生命安全 CIN 主要治疗方案为输注粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

① 预防性使用 G-CSF 可以降低包括淋巴瘤、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤患者 FN 的发生率、持续时间和严重程度，降低随后的感染率和住院率，并改善患者按期进行全剂量强度化疗的情况[19]，预防性使用 G-CSF 可以降低中性粒细胞减少症的发生风险和感染概率[17]。在 G-CSF 的预防治疗过程中，可通过多次注射短效重组人粒细胞集落刺激因子(srhG-CSF)的方法，或者单次注射半衰期更长的聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)的方式来实施。srhG-CSF 主要经肾脏清除，而 PEG-rhG-CSF 则主要受中性粒细胞介导清除。研究显示，聚乙二醇化修饰增大蛋白分子量，降低肾小球滤过率，延长半衰期，同时可遮蔽蛋白表面抗原决定簇，降低免疫原性，此外还可阻止蛋白酶的水解，降低蛋白质降解速率[17]。有研究显示，PEG-rhG-CSF 至少达到与短效剂量相似的疗效，但应用更加方便。基于使用 PEG-rhG-CSF 预防的疗效和便捷，对于高粒细胞缺乏性发热(FN)风险的患者可优先使用 PEG-rhG-CSF，有利于提高患者的依从性、用药安全及化疗方案足量足疗程的正常实施[20]。

② 对中性粒细胞减少的患者进行治疗性应用 G-CSF 可缩短发生 FN 的持续时间，减少抗生素的使用并缩短患者住院时间[20]。治疗性使用 G-CSF 一词旨在指出该疗法应用于已经出现中性粒细胞减少的患者。根据先前的研究结果，相较于安慰剂，治疗性使用 G-CSF 可以显著抵抗 FN 的出现。

③ G-CSF 使用通常有以下不良反应：10%~30% 的患者发生轻度至中度骨痛，目前并不推荐降低 G-CSF 的剂量来治疗 G-CSF 相关性骨痛；过敏反应：包括皮肤、心血管系统或呼吸系统的过敏反应；肺不良反应、急性呼吸窘迫综合征、肺泡出血、镰状细胞危象等。

目前短效 rhG-CSF 有: 瑞白、里亚金、保力津、泉升、津恤力、赛格力、金磊赛强、洁欣; 长效 PEG-rhG-CSF 有: 津优力、新瑞白、艾多。

3) 肿瘤药物相关血小板减少(CTIT)是抗肿瘤药物常见的不良反应之一, 在抗肿瘤治疗患者中的发生率高达 21.8% [21]。CTIT 不仅会增加出血风险、延长住院时间、增加医疗费用, 甚至导致患者死亡; 也可导致治疗剂量强度降低、推迟治疗时间, 甚至被迫中止治疗, 以致影响抗肿瘤疗效, 对患者长期生存产生不利影响。

① CTIT 的治疗目标为: a) 降低血小板减少所导致的出血风险; b) 提高血小板最低值, 缩短血小板减少的持续时间; c) 减少 CTIT 导致的剂量强度降低和因此对远期生存的不良影响[3]。

② 输注血小板是治疗重度血小板减少症的最快、最有效方法, 也是有效降低患者大出血风险和死亡率的手段。需要注意的是, 异体血小板输注后维持期较短, 仅为 3~5 天, 而且常常需要进行多次输注[3], 其由此带来的不利影响包括输注过程中可能感染艾滋病、乙型及丙型肝炎等传染病的风险增加, 以及输注后可能产生导致血小板无效输注或机体发生免疫反应的血小板抗体的副作用。

③ 促血小板生长因子的应用: rhIL-11、rhIL-11 衍生物[rhIL-11(I)]和 rhTPO 为目前国家药品监督管理局(NMPA)批准的促血小板细胞因子药物, 临床应用此类药物应进行全程监测并及时处理不良反应, 以保证用药的安全性[3]。因此, rhTPO 可以减轻化疗后血小板计数下降的程度, 缩短血小板减少的持续时间, 减少血小板输注次数。rhTPO 对化疗后血红蛋白、红细胞计数和白细胞计数的恢复无影响, 并且对血小板功能和肝肾功能均无显著影响。根据情况隔日 1 次直至达到停药标准。rhTPO 的不良反应少而轻微, 常见不良反应包括: 全身不适、乏力、膝关节痛、头痛、头晕、血压升高等[22]。rhIL-11: IL-11 由人类骨髓基质细胞(成纤维细胞)及间质细胞分泌产生, 可直接刺激造血干细胞和巨核系祖细胞的增殖, 诱导巨核细胞分化成熟, 促进高倍性巨核细胞生成, 增加单个巨核细胞血小板的产量, 从而增加血小板的生成 TPO-RAs: 目前国内上市的 TPO-RAs 类药物包括海曲泊帕、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、罗米司亭等, 潜力还需要更多大样本随机对照临床研究证据。TPO-RAs 的常见不良反应包括深静脉血栓、肝功能异常、头痛、关节痛、头晕、疲劳、恶心、腹泻、上呼吸道感染、贫血等。

4) CDK4/6 抑制剂。曲拉西利是一种新型短效且具有选择性的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂, 其抑制 CDK4 和 CDK6 可导致细胞周期可逆性的暂停于 G1 期约 16 h [23]。这种细胞周期的临时停滞可以有效防止化疗诱导下健康细胞的 DNA 损伤。从而减少健康细胞的凋亡。曲拉西利是静脉间断给药(即仅在化疗前给药), 以防止对 HSPCs 的损害。这允许更精确地控制 HSPC 周期停止的时间, 并避免持续的骨髓抑制作用。

5) 骨髓移植及外周 HSCs 移植也用于实体瘤化疗当中。具体而言, 该方法首先需要在化疗前取出患者的骨髓进行低温保存, 或者在动员后采集自愿者外周血的 HSCs 并加以保存, 之后再在化疗后将其回输。这种方法可以保护部分 HSCs 不受抗癌药物的损伤, 并有利于造血功能的恢复。

6) 有学者提出导入多药耐药基因的方法, 从而增强骨髓细胞对抗肿瘤药物耐药的能力, 然而, 相关技术尚在研究阶段, 尚未在临床应用。

4. 结语

抗肿瘤治疗造成的骨髓抑制, 严重影响患者生命质量并加重患者疾病负担。目前骨髓抑制的治疗主要停留在使用造血生长因子抗肿瘤治疗对骨髓的不可逆性损伤。针对抗肿瘤治疗导致的骨髓抑制问题, 研究范围已从早期的传统形态学研究扩展至了 HSCs/HPCs 的增殖、分化、细胞周期、造血生长因子、造血微环境、黏附分子、细胞凋亡以及相关基因表达调控等方面, 这些研究对于探讨骨髓抑制的机制以及制定相应的治疗方案取得了显著的进展, 但仍然存在一些未解决的问题。抗肿瘤药物导致骨髓抑制机理

复杂，各个器官的病理变化盘根错节，造血干细胞凋亡信号传导通路广泛，如何在众多复杂变化中找到新的靶点和平衡，在不影响疗效的情况下预防骨髓抑制，仍需进一步研究。期待有更多的基础及临床研究投入，为骨髓抑制预防及治疗开辟更广阔的道路。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 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.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023 版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33): 2579-2590.
- [4] Xiao, H., Xiong, L., Song, X., Jin, P., Chen, L., Chen, X., Yao, H., Wang, Y. and Wang, L. (2017) Angelica Sinensis Polysaccharides Ameliorate Stress-Induced Premature Senescence of Hematopoietic Cell via Protecting Bone Marrow Stromal Cells from Oxidative Injuries Caused by 5-Fluorouracil. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 2265. <https://doi.org/10.3390/ijms18112265>.
- [5] 于姣姣, 王杰, 陈超. 化疗引起骨髓抑制的机制及中医药防治的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(22): 47-50. <https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2023.22.10>
- [6] Li, Y., Xue, Z., Dong, X., Liu, Q., Liu, Z., Li, H., Xing, H., Xu, Y., Tang, K., Tian, Z., Wang, M., Rao, Q. and Wang, J. (2020) Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Bone Marrow Stromal Cells Induced by Daunorubicin Leads to DNA Damage in Hematopoietic Cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **146**, 211-221. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.007>
- [7] Henry, E., Souissi-Sahraoui, I., Deynoux, M., Lefèvre, A., Barroca, V., Campalans, A., Ménard, V., Calvo, J., Pflumio, F. and Arcangeli, M. (2019) Human Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Display Reactive Oxygen Species-Dependent Long-Term Hematopoietic Defects after Exposure to Low Doses of Ionizing Radiations. *Haematologica*, **105**, 2044-2055. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.226936>
- [8] Gill, J.G., Piskounova, E. and Morrison, S.J. (2016) Cancer, Oxidative Stress, and Metastasis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, **81**, 163-175. <https://doi.org/10.1101/sqb.2016.81.030791>
- [9] Liu, M., Tan, H., Zhang, X., Liu, Z., Cheng, Y., Wang, D. and Wang, F. (2014) Hematopoietic Effects and Mechanisms of Fufang E'jiao Jiang on Radiotherapy and Chemotherapy-Induced Myelosuppressed Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **152**, 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.02.012>
- [10] Xu, Y., Zeng, F., Jiang, J., Huo, J., Zhao, C., Yan, Z. and Li, L. (2022) The Hematopoietic Function of Medicinal Wine Maoji Jiu Revealed in Blood Deficiency Model Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 1025504. <https://doi.org/10.1155/2022/1025504>
- [11] Maryanovich, M., Zahalka, A.H., Pierce, H., Pinho, S., Nakahara, F., Asada, N., Wei, Q., Wang, X., Ciero, P., Xu, J., Leftin, A. and Frenette, P.S. (2018) Adrenergic Nerve Degeneration in Bone Marrow Drives Aging of the Hematopoietic Stem Cell Niche. *Nature Medicine*, **24**, 782-791. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0030-x>
- [12] Hsu, Y., Chen, L., Liu, Y., Chu, S., Chen, T., Tsai, K., Shen, M. and Liu, W. (2023) Electrical Sympathetic Neuromodulation Protects Bone Marrow Niche and Drives Hematopoietic Regeneration during Chemotherapy. *Small Methods*, **7**, Article ID: 2201300. <https://doi.org/10.1002/smtb.202201300>
- [13] Park, M.H., Jung, I.K., Min, W., Choi, J.H., Kim, G.M., Jin, H.K. and Bae, J. (2017) Neuropeptide Y Improves Cisplatin-Induced Bone Marrow Dysfunction Without Blocking Chemotherapeutic Efficacy in a Cancer Mouse Model. *BMB Reports*, **50**, 417-422. <https://doi.org/10.5483/bmbr.2017.50.8.099>
- [14] Martínez-Zamudio, R.I., Robinson, L., Roux, P. and Bischof, O. (2017) SnapShot: Cellular Senescence Pathways. *Cell*, **170**, 816-816.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.049>
- [15] Zhou, X., Yao, Z., Bai, H., Duan, J., Wang, Z., Wang, X., Zhang, X., Xu, J., Fei, K., Zhang, Z., Tan, F., Xue, Q., Gao, S., Gao, Y., Wang, J. and He, J. (2021) Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitor-Based Combination Therapies in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*, **22**, 1265-1274. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00333-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00333-8)
- [16] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤相关贫血诊治专家共识(2023 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(12): 1032-1040.
- [17] Schwartz, R.N. (2007) Anemia in Patients with Cancer: Incidence, Causes, Impact, Management, and Use of Treat-

- ment Guidelines and Protocols. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **64**, S5-S13. <https://doi.org/10.2146/ajhp060601>
- [18] Thomaidis, T., Weinmann, A., Sprinzl, M., Kanzler, S., Raedle, J., Ebert, M., Schimanski, C.C., Galle, P.R., Hoehler, T. and Moehler, M. (2013) Erythropoietin Treatment in Chemotherapy-Induced Anemia in Previously Untreated Advanced Esophagogastric Cancer Patients. *International Journal of Clinical Oncology*, **19**, 288-296. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0544-7>
- [19] Weycker, D., Bensink, M., Lonshteyn, A., Doroff, R. and Chandler, D. (2019) Use of Colony-Stimulating Factor Primary Prophylaxis and Incidence of Febrile Neutropenia from 2010 to 2016: A Longitudinal Assessment. *Current Medical Research and Opinion*, **35**, 1073-1080. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1558851>
- [20] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(7): 575-583.
- [21] ten Berg, M.J., van den Bemt, P.M.L.A., Shantakumar, S., Bennett, D., Voest, E.E., Huisman, A., van Solinge, W.W. and Egberts, T.C.G. (2011) Thrombocytopenia in Adult Cancer Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy. *Drug Safety*, **34**, 1151-1160. <https://doi.org/10.2165/11594310-00000000-00000>
- [22] 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. <https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2015.08.018>
- [23] Lai, A.Y., Sorrentino, J.A., Dragnev, K.H., Weiss, J.M., Owonikoko, T.K., Rytlewski, J.A., Hood, J., Yang, Z., Malik, R.K., Strum, J.C. and Roberts, P.J. (2020) CDK4/6 Inhibition Enhances Antitumor Efficacy of Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitor Combinations in Preclinical Models and Enhances T-Cell Activation in Patients with SCLC Receiving Chemotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000847. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000847>