

靶向药物导致血液系统异常的输血与药物治疗中国专家共识*

中国输血协会临床输血管理专业委员会
中华医学会血液学分会
中国药师协会肿瘤药师分会

*本共识受上海市2020年度“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目（No. 20S31902900）、上海市市场监管局2023年标准化推进专项资金（沪市监标技2023-599）资助

执笔作者：李丽玮（上海交通大学医学院附属第六人民医院），李志强（上海交通大学医学院附属第六人民医院），朱小玉（中国科学技术大学附属第一医院），唐丽琴（中国科学技术大学附属第一医院）。

共同通信作者：李志强（上海交通大学医学院附属第六人民医院），主任医师，硕士研究生导师，从事血液病学诊治与输血医学研究，（E-mail）kcb039@126.com。吴德沛（苏州大学附属第一医院），主任医师，博士研究生导师，从事血液病学基础与临床研究，（E-mail）drwudepei@163.com。石军（上海交通大学医学院附属第九人民医院），主任医师，博士研究生导师，从事血液病学基础与临床研究，（E-mail）shijun7@hotmail.com。李国辉（中国医学科学院肿瘤医院），主任药师，硕士研究生导师，从事药学研究，（E-mail）lgh0603@cicams.ac.cn。宫济武（北京医院），主任技师，从事输血医学研究，（E-mail）13910066259@139.com。秦莉（四川大学华西医院），主任医师，硕士研究生导师，从事血液病学诊治与输血医学研究，（E-mail）qinli7@126.com。

【摘要】 鉴于靶向药物在肿瘤患者治疗中日益广泛的应用，为了减少靶向药物导致血液系统方面的异常，提高恶性肿瘤患者靶向药物治疗效果，减少死亡率，中国输血协会临床输血管理专业委员会、中华医学会血液学分会和中国药师协会肿瘤药师分会共同召集了临床输血学、肿瘤学、血液病学、药学等领域的专家，通过系统查阅肿瘤学、血液病学和临床输血领域靶向药物治疗已发表文献与专家共识，以及对相关领域专家及一线医务工作者的访谈，确定本共识拟解决的10个恶性肿瘤靶向药物治疗导致血液系统异常患者输血与药物治疗相关问题，共同制定此专家共识。

【关键词】 输血 恶性肿瘤 靶向药物 血液系统 专家共识

【中图分类号】 R457 R979.1 R55 **【文献标识码】** A

靶向药物是一类针对癌细胞的特异靶点而设计的新型药物，其进入人体后与癌细胞的靶向位点选择性结合，或者在肿瘤部位形成较高的浓度，特异性干扰癌细胞的生长、增殖和扩散；对周围的正常组织细胞毒副作用与常规化疗药物相比要小，从而实现对人体癌细胞的精准治疗目的^[1]。

自从世界上首个靶向抗体药物曲妥珠单抗克隆抗体和首个小分子靶向药物伊马替尼的诞生，人类进入了恶性肿瘤患者个性化精准治疗的新时代。根据作用机制的不同，靶向药物可分为具有大分子结构的抗体药物和具有小分子结构的激酶抑制剂两大类^[2]。目前，临床上实施抗肿瘤治疗有单独使用靶向药物治疗，也有靶向药物联合化学药物治疗等。在实际用药过程中，靶向药物在发挥抗肿瘤作用的同时也产生了一些不良反应，如：胃肠道反应，皮肤损害，肝肾、心血管和血液系统毒性等。为了提高恶性肿瘤患者靶向药物治疗效果，减少死亡率，应重视靶向药物治疗的不良反应对患者机体的损害。

专家共识形成方法

- 1 共识发起机构与专家组成员：**本共识由中国输血协会临床输血管理专业委员会、中华医学会血液学分会和中国药师协会肿瘤药师分会共同发起，专家组成员汇集临床输血、肿瘤学、血液病学、药学等领域的专家。启动时间为2023年6月8日，定稿时间为2024年9月30日。
- 2 共识使用者与应用的目标人群：**本共识可供开展恶性肿瘤靶向药物治疗的医疗机构临床医师使用。共识推荐意见的应用目标人群为靶向药物治疗导致血液系统异常患者等。
- 3 临床问题的遴选和确定：**通过系统查阅肿瘤学、血液病学和临床输血领域靶向药物治疗已发表文献与专家共识，以及对相关领域专家及一线医务工作者的访谈，确定本共识拟解决的10个恶性肿瘤靶向药物治疗导致血液系统异常患者输血与药物治疗相关问题。
- 4 证据的评价与分级：**采用GRADE系统证据水平与推荐级别^[3-4]。

GRADE系统证据水平：GRADE系统证据质量分为高、中、低、极低即A、B、C、D共4级。高质量（A）：①进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度；②我们非常确信真实的效应值接近效应估计值。中等质量（B）：①进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度，且可能改变该评估结果；②对效应估计值我们有中等程度的信心，真实值有可能接近估计值，但仍存在二者很不相同的可能性。低质量（C）：①进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度，且该评估结果很可能改变；②我们对效应估计值的确信程度有限，真实值可能与估计值大不相同。极低质量（D）：①任何疗效评估结果都很不确定；②我们对效应估计值几乎没有信心，真实值很可能与估计值大不相同。（注：①早期定义；②当前定义）

系统推荐级别：GRADE系统推荐级别只分为“强”、“弱”即1、2两级。当明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利时，将其列为强推荐（推荐级别1）。当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时，则列为弱推荐（推荐级别2）。

5 推荐意见形成：基于国内外证据汇总表，同时考虑我国患者的特点与价值观、干预措施的成本和利弊后，提出了符合我国临床诊疗实践的专家共识（初稿），分别于2024年1月20日、2024年3月12日、2024年6月6日和2024年8月9日进行征求意见，共收集到40条反馈建议，于2024年9月30日进行共识修改并定稿。

临床问题1 靶向药物是否具有血液学毒性

推荐意见1 靶向药物治疗对恶性肿瘤患者可导致血细胞减少和凝血功能异常等方面的血液学毒性，主要临床表现为贫血、出血、感染和动静脉血栓形成等。（证据级别：1A）

靶向药物治疗对恶性肿瘤患者可导致血细胞减少和凝血功能异常等方面的血液学毒性，主要临床表现为贫血、出血、感染和动静脉血栓形成等^[5-6]。

靶向药物治疗导致的贫血，根据骨髓增生程度可分为增生性和非增生性贫血两大类，前者主要是由于某些靶向抗体药物引起免疫系统的随机激活，导致自身抗体的形成、T淋巴细胞克隆性疾病（如：T大颗粒淋巴细胞白血病，简称：T-LGLL）和调节T淋巴细胞功能的减弱，从而引起自身免疫性溶血病或（和）血小板减少甚至全血细胞减少^[7-8]；后者主要是骨髓抑制导致红细胞生成减少。通常可通过网织红细胞和间接胆红素检测可初步判断是溶血性和非溶血

性贫血；也可通过直接抗人球蛋白试验初步判断是免疫性和非免疫性因素所致。另外，某些靶向药物治疗可诱发胃肠道反应，从而引起造血原料吸收障碍或丢失，也可导致患者出现贫血。

靶向药物治疗可导致血小板数量减少或（和）聚集黏附功能低下^[9-10]。血小板数量明显减少可导致患者内脏出血甚至颅内出血而死亡。血小板聚集黏附功能低下在血栓弹力图检测中可出现血栓形成最大幅度（MA）明显降低。部分患者可伴有血小板抗体阳性。另外，有诸多靶向药物可导致粒细胞减少甚至缺乏，如依维莫司治疗患者可出现严重感染、高热、乏力等临床表现^[11]。

靶向药物治疗也可导致纤维蛋白原水平下降和凝血功能异常^[12]。主要是由于靶向药物抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）相关。由于VEGF能维持血管内皮的完整性，其被抑制后可引起内皮细胞的凋亡，或导致促凝物质的暴露，促发凝血反应，进一步导致血栓；同时，VEGF被抑制后，打破了抗凝平衡，血管内皮不能自主更新修复，血小板功能又受到抑制，机体易于出血^[13-16]。据文献报道贝伐单抗治疗的患者出血发生率为9%；也可增加动脉血栓栓塞事件的发生率，包括中风、短暂性脑缺血发作、心肌梗死和心绞痛等^[17-18]。这些不良事件尤其易发于大于65岁或伴有血栓病史的患者^[19-20]。

临床问题2 靶向药物导致贫血的输血治疗

推荐意见2 网织红细胞和间接胆红素不增高且直接抗人球蛋白试验阴性的贫血患者，血红蛋白<60 g/L或血细胞比容<0.18；血红蛋白>60 g/L，伴有明显缺氧症状与体征给予常规治疗后改善不明显，应输注红细胞成分。（证据级别：1A）

推荐意见3 网织红细胞和间接胆红素增高且直接抗人球蛋白试验阳性的贫血患者，血红蛋白<40 g/L伴有明显缺氧症状与体征；血红蛋白虽>40 g/L，但急性起病且病情进展较快，血红蛋白每天下降>10 g/L，持续3天及以上；或伴有明显缺氧症状与体征给予常规治疗后改善不明显，应输注红细胞成分。（证据级别：1A）

推荐意见4 通常选择悬浮红细胞输注。曾有输血发热反应患者选择去白细胞悬浮红细胞；曾有输血过敏反应或（和）高钾血症或（和）严重肝肾功能异常患者选择洗涤红细胞；需实施造血干细胞移植患者选择辐照悬浮红细胞；RhD抗原阴性和其他稀有血型患者选择血型相合悬浮红细胞或（和）冰冻解冻

去甘油红细胞。成人每次5~6 mL/kg, 滴速2~3 mL/min; 小儿每次6~10 mL/kg; 滴速1 mL/min。(证据级别: 1A)

推荐意见5 曾有输血过敏反应史患者, 输血前宜使用抗过敏药物; 对伴有网织红细胞和间接胆红素增高且直接抗人球蛋白试验阳性的贫血患者, 输血前宜使用肾上腺糖皮质激素。(证据级别: 1A)

1. 红细胞成分输注适应证^[21-22]: ①网织红细胞和间接胆红素不增高且直接抗人球蛋白试验阴性的贫血患者: a) 血红蛋白<60 g/L或血细胞比容<0.18; b) 血红蛋白>60 g/L, 伴有明显缺氧症状与体征给予常规治疗后改善不明显等。②网织红细胞和间接胆红素增高且直接抗人球蛋白试验阳性的贫血患者: a) 血红蛋白<40 g/L, 在安静卧床状态下伴有明显缺氧症状与体征; b) 血红蛋白虽>40 g/L, 但急性起病且病情进展较快, 血红蛋白每天下降>10 g/L, 持续3天及以上; 或伴有明显缺氧症状与体征给予常规治疗后改善不明显等。

2. 红细胞成分类型选择^[23]: ①通常选择悬浮红细胞输注。200 mL全血制备的悬浮红细胞, 含血红蛋白≥20 g; ②对需要反复输注或曾有输注后非溶血性发热反应患者选择去白细胞悬浮红细胞输注, 200 mL全血制备的去白细胞悬浮红细胞含血红蛋白≥18 g、残余白细胞≤ 2.5×10^6 个; ③对曾有输血过敏反应或(和)高钾血症或(和)严重肝肾功能异常患者选择洗涤红细胞输注, 200 mL全血制备的洗涤红细胞含血红蛋白≥18 g、上清蛋白质含量<0.5 g; ④对恶性肿瘤需实施造血干细胞移植患者选择辐照悬浮红细胞输注, 200 mL全血制备的辐照悬浮红细胞含血红蛋白≥20 g; ⑤RhD 抗原阴性和其他稀有血型患者宜选择血型相合悬浮红细胞或(和)冰冻解冻去甘油红细胞输注, 200 mL全血制备的冰冻解冻去甘油红细胞含血红蛋白≥16 g。

3. 输注剂量与速度: 成人每次5~6 mL/kg, 滴速2~3 mL/min; 严重贫血伴有心功能不全者, 可小剂量缓慢分次输注, 滴速1~2 mL/min。小儿每次6~10 mL/kg; 滴速1 mL/min。

4. 输注注意事项: ①曾有输血过敏反应史患者, 输血前宜使用抗过敏药物; ②对伴有网织红细胞和间接胆红素增高且直接抗人球蛋白试验阳性的贫血患者, 输血前宜使用肾上腺糖皮质激素, 如甲基泼尼松龙40~80 mg静脉快速滴注后15 min, 开始缓慢输血, 滴速1~2 mL/min。输血过程中应严密观察。

临床问题3 靶向药物导致贫血的药物治疗

推荐意见6 网织红细胞和间接胆红素不增高且直接抗人球蛋白试验阴性的贫血患者, 如明确有造血原料缺乏时, 可补充铁剂或/和叶酸、维生素B₁₂。如提示有骨髓红系增生低下, 可选择应用重组人促红细胞生成素(rh-EPO)、雄性激素(司坦唑醇片、十一酸睾酮、丙酸睾酮、达那唑)等治疗。(证据级别: 1A)

推荐意见7 网织红细胞和间接胆红素增高且直接抗人球蛋白试验阳性的贫血患者, 可选择应用静注人免疫球蛋白(IVIG)、肾上腺糖皮质激素、环孢素A、利妥昔单抗克隆抗体等治疗。(证据级别: 1A)

1. 网织红细胞和间接胆红素不增高且直接抗人球蛋白试验阴性的贫血患者, 出现下列情况应分别予以药物治疗。

(1) 通常造血原料缺乏所致相对少见。如明确有造血原料缺乏时, 应及时补充铁剂或(和)叶酸或(和)维生素B₁₂。

1) 铁剂^[24-25]: 铁剂可分为无机铁和有机铁两类, 无机铁包括硫酸亚铁和琥珀酸亚铁等; 有机铁则包括右旋糖酐铁、葡萄糖酸亚铁、山梨醇铁、富马酸亚铁和多糖铁复合物等。无机铁剂的副反应较有机铁剂明显。餐后服用胃肠道反应小且易耐受。维生素C可促进铁剂吸收。通常琥珀酸亚铁每次100~200 mg/次, 每天2~3次, 口服; 多糖铁复合物每次成人1~2粒, 每天1次, 小儿剂量酌减。口服铁剂有效的表现是外周血网织红细胞增多, 高峰在开始服药后5~10 d, 2周后血红蛋白浓度上升, 一般2个月左右恢复正常。铁剂治疗应在血红蛋白恢复正常后持续4~6个月, 待铁蛋白正常后停药^[26-27]。倘若口服铁剂不能耐受或胃肠道正常解剖部位发生改变而影响铁的吸收, 可用铁剂肌肉注射或静脉补充铁剂治疗^[28-31]。如存在铁过载证据, 不应给予铁剂治疗。

2) 叶酸、维生素B₁₂^[24-25, 32-33]: 叶酸成人每次5~10 mg, 每天3次; 儿童每次5 mg, 每天3次, 口服; 胃肠道不能吸收者可肌肉注射四氢叶酸钙, 直至血红蛋白值恢复正常后停药, 一般不需维持治疗。维生素B₁₂成人每天0.025~0.1 mg或隔天0.05~0.2 mg, 肌注, 共2周。对于叶酸合并维生素B₁₂缺乏的患者, 不宜单用叶酸治疗否则会加重维生素B₁₂的缺乏。另外, 严重叶酸和维生素B₁₂缺乏患者, 在补充治疗后应警惕低钾血症的发生。可能是由于在贫血恢复的过程中, 大量血钾进入新生成的细胞内, 会导致低钾血症。对老年患者、伴有心血管疾患、纳差者应特别注意及时补充钾盐。

(2) 如伴有骨髓红系增生低下时, 应给予促进骨髓红系增生的药物。

1) 重组人促红细胞生成素 (rh-EPO) [24-25, 34-38]: 当发现伴有促红细胞生成素水平低下时, 一般每周75~100 IU/kg, 可1次给药, 也可分2~3次给药, 皮下注射或静脉注射。血细胞比容增加不理想 (每周增加少于0.5vol%) 时, 可在4周后按15~30 IU/kg体重增加剂量。当血红蛋白增加到100~110 g/L或 (和) 血细胞比容达到0.30~0.33, 应选择治疗期剂量的2/3作为维持量。伴有重度高血压或对药物过敏者应禁用。在使用rh-EPO治疗时, 应进行缺铁指标检测。通常成人转铁蛋白饱和度 $\leq 30\%$ 和血清铁蛋白 $\leq 500 \mu\text{g/L}$ 、小儿血清铁蛋白 $\leq 100 \mu\text{g/L}$ 时, 应开始补充铁剂, 疗程视缺铁严重程度而定。伴有叶酸或 (和) 维生素B₁₂缺乏时, 可口服叶酸或/和维生素B₁₂治疗。

2) 雄性激素 [39]: 司坦唑醇片6~12 mg/d, 口服, 2~4周为一疗程; 十一酸睾酮120~160 mg/d, 口服, 2周为一疗程; 达那唑为合成雄激素, 具有弱雄激素活性, 每次200 mg, 每天3次, 口服, 4周为一疗程。丙酸睾酮50~100 mg/d, 肌肉注射, 2~4周为一疗程。通常丙酸睾酮的男性化副作用较大, 且有一定程度的水钠潴留; 肌注多次后局部常发生硬块, 宜多处轮换注射。司坦唑醇片副作用比丙酸睾酮小, 但具有一定肝脏毒性。十一酸睾酮易导致老年男性出现排尿问题和水钠潴留。达那唑副作用则更小。

3) 其他: 可选用再造生血片每次5片, 每天3次, 口服 [40]。维生素B₆ 每次10 mg, 每天3次, 口服; 也可用维生素B₆ 50~100 mg加入补液中静滴, 2周为一疗程 [41-42]。这些药物疗效不一。

2. 网织红细胞和间接胆红素增高且直接抗人球蛋白试验阳性的贫血患者, 可应用如下药物治疗。必要时暂停靶向药物治疗, 待血象恢复后酌情再次启动治疗。

(1) 静注人免疫球蛋白 (IVIG) [43-44]: 每天400 mg/kg, 连续5天, 起效时间7~10 d, 且持续时间短暂。对药物有过敏反应者应禁用; 由于IVIG中往往含有一定浓度的抗A或 (和) 抗B抗体。因此, 大量使用静脉丙种免疫球蛋白 (IVIG) 治疗时, 有时会导致患者输血前血型血清学检测异常, 尤其是交叉配血不合, 可选择O型洗涤红细胞输注 [45-47]。

(2) 肾上腺糖皮质激素 [48-50]: 根据患者病情特点而定, 短期内使用, 如: 泼尼松每天1~1.5 mg/kg, 分次口服, 连续10~14 d; 也可在每次输注红细胞成分前使用, 如: 地塞米松5~10 mg或甲基泼尼松

龙40~80 mg稀释后静滴; 由于实体肿瘤患者免疫功能相对较差, 有发生严重病原微生物感染风险。因此, 在使用肾上腺糖皮质激素的同时应加强抗感染治疗, 以避免诱发或加重患者感染状况。

(3) 环孢素A [38, 51-52]: 每天3~5 mg/kg, 分二次口服; 出现疗效时间至少4~8周。不良反应有肝肾毒性作用、多毛、牙龈肿胀、肌肉震颤等。为提高用药的安全性宜实施药物血浓度监测, 安全有效血浓度为150~250 ng/mL。

(4) 利妥昔单抗克隆抗体 [50, 53-55]: 成人单一治疗药, 推荐剂量为每平方米体表面积375 mg, 静脉滴注, 每周1次, 共4次。滴注本药60 min前可给予醋胺酚等解热镇痛药和盐酸苯海拉明等抗过敏反应药。首次使用速度应缓慢为50 mg/h, 随后可每30 min增加50 mg/h, 最大可达400 mg/h。如发生过敏反应, 应停止输注, 使用肾上腺糖皮质激素治疗。如患者症状改善, 则可继续静滴。也可出现暂时性低血压、心律失常、血小板减少和中性粒细胞减少等。孕妇及哺乳期妇女禁用。

临床问题4 靶向药物导致血小板减少的输血治疗

推荐意见8 血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$, 伴有自发性出血倾向, 应用常规止血药物无效时; 或血小板计数 $\leq 10 \times 10^9/L$, 不论有无出血症状, 应输注血小板成分。(证据级别: 1A)

推荐意见9 通常选择单采血小板输注。曾有输血后发热反应选择去白细胞单采血小板; 实施造血干细胞移植患者选择辐照单采血小板; 血小板输注无效患者选择HLA相配合的单采血小板。成人1~2单位 (治疗剂量) /次; 小儿15~20 mL/kg/次。(证据级别: 1A)

1. 血小板成分输注适应症 [21, 56]: ①血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$, 伴有自发性出血倾向, 应用常规止血药物无效时。②血小板计数 $\leq 10 \times 10^9/L$, 不论有无出血症状。

2. 血小板成分类型选择 [23, 56]: ①机器采集浓缩血小板 (简称: 单采血小板) 输注, 每袋单采血小板容量约250 mL称为1单位 (治疗量), 含血小板量 $\geq 2.5 \times 10^{11}$ 个。来源于200 mL全血制备的手工分离浓缩血小板, 每袋血小板容量20~30 mL称为1单位, 含血小板量 $\geq 2.0 \times 10^{10}$ 个, 目前临床较少使用。通常单采血小板1单位 (治疗量) 相当于手工分离浓缩血小板8~10单位。②对需要反复输注或曾有输血后非溶血性发热反应患者选择去白细胞单采血小板输注,

白细胞残留量 $\leq 5.0 \times 10^6$ 个，容量约250 mL。③对需实施造血干细胞移植患者选择辐照单采血小板输注。

④反复多次输血易产生HLA抗体和血小板特异性抗体（HPA抗体），导致血小板输注无效，选择HLA相合的单采血小板输注。

3.输注剂量与速度：成人输注单采血小板1单位（治疗剂量）/次；严重出血或已产生同种免疫者，可输注2 U（治疗量）/次；输注速度以患者能够耐受的最大输注速度为准；倘若病情需要，输注后24~48 h后可重复输注。小儿每次输注单采血小板15-20 mL/kg，输注速度1 mL/min；在条件允许的情况下，可将1单位（治疗量）分装成数袋分次输注。

临床问题5 靶向药物导致血小板减少的药物治疗

推荐意见10 血小板减少且血小板抗体阴性的患者，可分别选择应用重组人促血小板生成素、重组人白介素-11、血小板生成素受体激动剂（艾曲泊帕、或海曲泊帕、或阿伐曲泊帕、芦曲泊帕）、罗普司亭等治疗。（证据级别：1A）

推荐意见11 血小板减少且血小板抗体阳性患者，可分别选择应用推荐7涉及的药物：静注人免疫球蛋白（IVIG）、肾上腺糖皮质激素、环孢素A、利妥昔单抗克隆抗体等治疗。（证据级别：1A）

推荐意见12 血小板减少患者应停止使用影响血小板功能的药物。（证据级别：1A）

1.血小板减少且血小板抗体阴性的患者，可应用如下药物治疗：

（1）重组人促血小板生成素^[57-59]（rhTPO）：每天1次，300 U/kg，连续使用2周；用药过程中待血小板计数恢复至 $100 \times 10^9/L$ 以上，或血小板计数绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时停用。使用过程中应定期检查血常规，一般每周2次。通常不良反应较少。孕妇及哺乳期妇女不宜应用。

（2）重组人白介素-11^[60-61]（rhIL-11）：每天1次，25~50 $\mu g/kg$ ，皮下注射，持续7~10天。用药过程中待血小板计数恢复至 $100 \times 10^9/L$ 以上，或血小板计数绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时停用。由于IL-11主要是通过肾脏排泄，肾功能不全患者须减量使用。IL-11也会引起过敏或超敏反应，老年伴有心脏病患者慎用，对本药物过敏者和孕妇及哺乳期妇女禁用。

（3）血小板生成素受体激动剂^[62-64]：包括：艾曲泊帕乙醇胺片（简称：艾曲泊帕）、海曲泊帕乙醇胺片（简称：海曲泊帕），马来酸阿伐曲泊帕乙醇胺片（阿伐曲泊帕）和芦曲泊帕等。初始剂量：

艾曲泊帕为25 mg或海曲泊帕2.5 mg或阿伐曲泊帕20 mg，每天1次；给药后应监测血小板计数。每天最大剂量：艾曲泊帕75 mg或海曲泊帕7.5 mg或阿伐曲泊帕40~60 mg。芦曲泊帕每次3 mg，每天1次，持续7天。艾曲泊帕和海曲泊帕应空腹服用（餐前1 h，或餐后2 h），如与其他药物（抗酸剂等）、高钙食物（乳制品、高钙果汁等），高价阳离子补充剂（铁、钙、铝、镁、硒和锌等）至少应间隔4 h服用。阿伐曲泊帕、芦曲泊帕可与食物一起服用。根据血小板计数调节剂量，伴有肝脏功能损害初始剂量应减少。不良反应包括：肝毒性、骨髓网硬蛋白形成和骨髓纤维化、血栓形成、白内障等。服用本药过量可导致血小板计数过度增加，具有诱发血栓形成风险^[65-66]。

（4）罗普司亭：成人（ ≥ 18 周岁）每周1次，起始剂量为1 mg/kg，皮下给药，根据血小板计数和症状适当增减给药量，最大给药剂量为10 mg/kg，用药过程中待血小板计数恢复至 $100 \times 10^9/L$ 以上，或血小板计数绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时停用。使用过程中应定期检查血常规，一般每周2次。目前在妊娠和哺乳期妇女、儿童患者中的安全性和有效性尚未确定，不宜应用。

（5）其他：①咖啡酸片每天3次，0.1~0.3 g/次，口服，14天为一疗程，对本药过敏者禁用^[67-68]；②氨肽素每天3次，5片/次，口服，4周为一疗程，对本品过敏者禁用；③利可君（利血生）每天3次，每次20 mg，4周为一疗程，对本品过敏者禁用^[69]；④再造生血片参见红细胞减少药物替代治疗^[40]。这些药物疗效不一。

2.血小板数量减少且血小板抗体阳性的患者，可应用如下药物治疗：

（1）可分别选择应用静注人免疫球蛋白（IVIG）、肾上腺糖皮质激素、环孢素A、利妥昔单抗克隆抗体治疗（参见贫血的药物治理）。

（2）也可分别选择应用重组人促血小板生成素、重组人白介素-11、血小板生成素受体激动剂（艾曲泊帕、或海曲泊帕、或阿伐曲泊帕）、罗普司亭和其他（咖啡酸片、氨肽素、利可君和再造生血片等）药物治疗。

3.血小板数量减少伴聚集和黏附功能降低的患者。

目前具有明显改善血小板聚集和黏附功能的药物相对较少。然而，具有抗血小板聚集和黏附功能的药物相对较多。因此，血小板减少患者应禁用或慎用影响血小板功能和抗凝药物，包括：阿司匹林、双噻

达莫、氟吡格雷、替格瑞洛、西洛他唑、噻氯匹定、利伐沙班、华法林、硫酸氢氯吡格雷、肝素和低分子量肝素等。

临床问题6 靶向药物导致粒细胞减少的输血治疗

推荐意见13 白细胞计数 $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 或/和中性粒细胞绝对值 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ ，且发热48h以上或有明确的感染证据，经强有力的抗感染治疗48~72 h及经粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）治疗至少5天无效；中性粒细胞功能明显异常并伴有严重感染等，可输注粒细胞成分。（证据级别：1A）

推荐意见14 应选择单采粒细胞输注，但目前国内几乎所有采供血机构不提供单采粒细胞，主要提供白细胞混悬液，其中含有一定数量中性粒细胞，同时含有较多的淋巴细胞等。通常不主张输注白细胞混悬液。（证据级别：1A）

1. 白细胞成分输注适应证^[21]：①白细胞计数 $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 或/和中性粒细胞绝对值 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ ，且发热48 h以上或有明确的细菌感染证据，经强有力的抗生素治疗48~72 h及经粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）治疗至少5天无效。②中性粒细胞功能明显异常并伴有严重的细菌或真菌感染等。

2. 白细胞成分类型选择^[23]：单采粒细胞使用血细胞分离机在全封闭的条件下自动将献血者血液中的粒细胞分离出并悬浮于一定量的血浆内的单采血液成分。国外部分欧美国家采供血机构提供每袋（单位）含中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^{10}$ 个。然而，目前国内几乎所有采供血机构不提供单采粒细胞，主要提供白细胞混悬液。白细胞混悬液通常由200 mL全血制备，每袋容量20~30 mL称为1单位。由于中性粒细胞的半衰期很短。因此，白细胞混悬液中含有的中性粒细胞数量有限，而淋巴细胞相对较多。通常不主张输注白细胞混悬液。

3. 输注剂量与速度：①成人单采粒细胞 $> 1.0 \times 10^{10}$ 个/次，每天输注1次，连续2~3 d。成人白细胞混悬液10~20 U/次，每天输注1次，连续2~3 d。输注速度2~3 mL/min。②小儿通常不推荐使用。

临床问题7 靶向药物导致粒细胞减少的药物治疗

推荐意见15 中性粒细胞减少患者，可分别选择应用重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）、重组人白介素-3（rhIL-3）等治疗。（证据级别：1A）

1. 重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）^[70]

^[72]：分为短效rhG-CSF和长效rhG-CSF。第一代短效rhG-CSF：每天5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，皮下注射或静脉滴注，每天1次；使用2~4 d患者外周血出现白细胞增加，而后调整使用剂量使白细胞计数维持在所期望水平。第二代长效rhG-CSF：如培非格司亭100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，化疗药物给药结束后48小时皮下注射本品，每个化疗周期注射一次，通常可用于2~3周的化疗方案的粒细胞减少的预防，可能会出现过敏反应。第三代长效rhG-CSF：艾贝格司亭 α 注射液每次20 mg/支，其治疗依从性更高，副作用更低。通常对本药物过敏反应者禁用，孕妇和哺乳期妇女、恶性骨髓肿瘤患者慎用。

2. 重组人白介素-3（rhIL-3）^[73-74]：每天1次，每次200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或2万U/kg，皮下注射，1~2周为一个疗程。与其他细胞因子联合应用可提高中性粒细胞和血小板计数。对本药物过敏反应、孕妇和哺乳期妇女禁用。

3. 其他：①碳酸锂^[75-76]：每次20~30 mg，每天3次，口服，维持至少4周，待白细胞数稳定后逐步减量；对锂盐过敏、肾功能不全、严重心脏病、12岁以下儿童、孕妇和哺乳期妇女禁用。②鲨肝醇^[77]：每次20~50 mg，每天3次，口服，4~6周为一疗程；不良反应轻微，偶见口干、肠鸣音亢进等。③盐酸小檗胺片^[78]：每次4片（28 mg/片），每天3次，口服；少数患者服药后出现头昏、无力、便秘、口干伴有阵发性腹痛、腹胀等症状，但继续服药均能耐受。④芪胶升白胶囊^[79]：每次4粒，每天3次，口服。⑤维生素B₄^[80]：每次10~20 mg，每天3次，口服；每天20~30 mg，肌注或静注。⑥维生素B₆和利血生参见血小板减少的药物治疗。这些药物疗效不一。

临床问题8 靶向药物导致高凝状态的药物治疗

推荐意见16 处于高凝状态或（和）伴有血栓症患者，可分别选择应用肝素和低分子肝素、链激酶（SK）和尿激酶（UK）、利伐沙班、华法林等治疗。（证据级别：1A）

1. 肝素和低分子量肝素^[81]：肝素首先给予负荷剂量2 000~5 000 IU或80 IU/kg静脉注射，而后以每小时18 IU/kg持续静脉滴注。在初始24 h内每4~6 h检测一次APTT，并根据APTT测定值调整肝素剂量，每次调整剂量后3 h再测定APTT，使其尽快达到并维持于正常值的1.5~2.5倍。低分子量肝素100 IU/kg，每天2次，皮下注射，每天总量不可超过18 000 IU，无需监测。对肝素及低分子量肝素过敏、严重的凝血障碍、曾有肝素诱导的血小板减少病史、活动性消化道溃疡和出血倾向的器官损伤患者禁用。

2. 链激酶 (SK) 和尿激酶 (UK) [82]: 链激酶 150 万单位/次, 溶解于 5% 葡萄糖液 100 mL, 静滴 1 h。对于急性栓塞症患者溶栓治疗应尽早开始。尿激酶每天 4~6 万单位, 溶于 20~40 mL 生理盐水, 1 次或分 2~3 次静脉推注; 或溶于 5% 葡萄糖生理盐水或低分子右旋糖酐 250 mL, 静脉滴注。一般 7~10 d 为一个疗程, 或酌情增减。不良反应包括: 发热寒颤、恶心呕吐、肩背痛、过敏性皮疹、低血压、穿刺部位出血、皮肤瘀斑、内脏出血; 偶可引起溶血性贫血、黄疸及丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高等。

3. 利伐沙班 [83]: 成人每天 1~2 次, 每次 10 mg 片剂, 可与食物同服, 也可以单独服用; 每次 15 mg 片剂应与食物同服。如果发生漏服, 应立即补服, 并于次日继续每天服药 1 次。对本药过敏患者、有临床明显活动性出血的患者和具有凝血异常和临床相关出血风险的肝病患者, 孕妇及哺乳期妇女禁用。

4. 华法林 [84]: 初始剂量建议 1~3 mg, 而后根据目标 INR 值调整用量, 2~3 d 后开始每天或隔天监测 INR, 直至 INR 达到治疗目标并维持至少 2 d。孕妇、有出血倾向、血友病、血小板减少症、严重肝肾疾患等患者禁用。

5. 阿司匹林 [85-87]: 成人每次 50~150 mg, 每天 1 次, 口服。在预防全身性动脉栓塞时, 可与双嘧达莫合用, 可增强小剂量双嘧达莫的效果。对药物过敏者, 蚕豆症、肾病、胃溃疡、糖尿病、痛风、血友病患者和孕妇慎用或禁用。

6. 双嘧达莫 [88]: 成人每次 25~50 mg, 每天 3 次, 饭前口服。不良反应包括: 头痛、眩晕、恶心、呕吐、腹泻等。与肝素合用可引起出血倾向。偶发皮疹、冠状动脉盗血现象。哺乳期妇女应慎用。

临床问题 9 靶向药物导致低凝状态的输血治疗

推荐意见 17 PT 或 APTT > 参考值 1.5~2 倍、INR 值 > 1.5~2.0 (肝病 INR 值 > 1.3); 血栓弹力图 (TEG) 显示 R 值明显延长或 (和) K 值延长、a 角缩小, 伴明显出血, 应输注新鲜冰冻血浆或病毒灭活新鲜冰冻血浆, 通常输注剂量 10~15 mL/kg。(证据级别: 1A)

推荐意见 18 VIII 因子减少或 (和) 纤维蛋白原 < 1.5 g/L, 应输注冷沉淀凝血因子, 通常输注剂量 7~15 IU (mg) /kg。(证据级别: 1A)

1 血浆成分输注适应证 [21]: ① PT 或 APTT > 参考值 1.5~2 倍、INR 值 > 1.5~2.0 (肝病 INR 值 > 1.3) 伴明显出血。② 血栓弹力图 (TEG) 显示 R 值明显延长或 (和) K 值延长、a 角缩小, 伴明显出血。③ VIII 因

子减少或 (和) 纤维蛋白原 < 1.5 g/L, 伴明显出血等。

2. 血浆成分类型选择 [23]: ① 各种原因导致机体稳定或 (和) 不稳定凝血因子减少导致凝血功能异常, 宜选择输注新鲜冰冻血浆或病毒灭活新鲜冰冻血浆。200 mL 全血制备的新鲜冰冻血浆 100 mL, 含血浆蛋白量 ≥ 50 g/L, VIII 因子量 ≥ 0.7 IU/mL。200 mL 全血制备的病毒灭活新鲜冰冻血浆 100 mL, 含血浆蛋白量 ≥ 50 g/L, VIII 因子量 ≥ 0.7 IU/mL, 亚甲蓝残留量 ≤ 0.30 $\mu\text{mol/L}$ 。② VIII 因子减少或/和纤维蛋白原明显减少宜选择输注冷沉淀凝血因子 (简称: 冷沉淀)。200 mL 全血制备的冷沉淀, VIII 因子量 ≥ 40 IU, 纤维蛋白原量 ≥ 75 mg。

3. 输注剂量与速度: 新鲜冰冻血浆或病毒灭活新鲜冰冻血浆 10~15 mL/kg。冷沉淀 7~15 IU (mg) /kg。输注速度 2~3 mL/min。

临床问题 10 靶向药物导致低凝状态的药物治疗
推荐意见 19 处于低凝状态伴明显出血患者, 可分别选择应用凝血酶原复合物、人纤维蛋白原、氨甲环酸、重组人凝血因子 VIIa (FVIIa) 等治疗。(证据级别: 1A)

1. 凝血酶原复合物 [89-91]: 使用剂量随因子缺乏程度而异, 一般 10~20 IU/kg, 而后凝血因子 IX 缺乏者每隔 24 h, 凝血因子 II 和凝血因子 X 缺乏者每隔 24~48 h, 凝血因子 VII 缺乏者每隔 6~8 h, 可减少或酌情减少剂量输注, 一般连续输注 2~3 d。开始静脉滴速 1 mL/min, 15 min 后可加快滴速 3~4 mL/min, 一般在 30~60 min 滴注完毕。一旦开瓶应立即使用。使用本药输注时宜同时补充维生素 K。不良反应少见, 快速滴注时可引起发热、潮红、头痛等副反应。偶见大量输注可导致深静脉血栓 (DVT), 肺栓塞 (PE) 等。

2. 人纤维蛋白原 [92-95]: 纤维蛋白原水平 ≤ 1.5 g/L 伴有明显出血倾向应输注。首次剂量 2.0~4.0 g, 静脉滴注。由于纤维蛋白原半衰期较长, 再次使用应根据患者临床表现和实验室检查结果综合评估后决定。24 h 内可给予 8.0~12.0 g。对本药过敏者禁用。

3. 氨甲环酸 [94-96]: 成人每次 0.25~0.5 g, 静脉滴注; 必要时每天 1~2 g, 分 1~2 次给药。根据年龄和症状可适当增减剂量。不良反应包括: 食欲不振、恶心呕吐、皮肤瘙痒、皮疹等。伴有血栓、消耗性凝血障碍、肾功能不全、孕妇及哺乳期妇女等应慎用; 过敏患者禁用。

4. 重组人凝血因子 VIIa [97] (recombinant human

coagulation factor VIIa, 简称: FVIIa): 初始剂量为 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2~4 h 一次。根据出血情况和凝血监测结果决定是否停止使用。应避免 FVIIa 与凝血酶原复合物浓缩物同时使用。使用 FVIIa 治疗前时, 需确保患者机体酸中毒、低体温和低钙血症已经纠正, 血细胞比容 >0.24 、血小板计数 $>50 \times 10^9/\text{L}$ 、纤维蛋白原 $>1.5 \text{ g}/\text{L}$; 否则治疗效果欠佳。对本药过敏者禁用。常见不良反应有发热皮疹、丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、凝血酶原水平升高和 D-二聚体增加等。另外, 由于使用本药时机体组织因子表达强度可能高于正常, 具有诱发血栓事件或弥散性血管内凝血 (DIC) 的潜在风险。

总之, 靶向药物治疗可导致恶性肿瘤患者出现血细胞减少和凝血功能异常等, 分别可通过输血或(和)药物治疗得到一定的缓解, 但其疗效因人而异。另外, 输血和药物治疗均有可能出现不良反应或副作用。因此, 临床医师在临床医疗实践中应予以重视。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

并列共识第一作者(按汉语拼音字母顺序排列)

毕晓琳(大连市血液中心)、卞茂红(安徽医科大学第一附属医院)、蔡娟(六安市人民医院)、蔡兴权(海南省人民医院)、曾庆曙(安徽医科大学第一附属医院)、陈秉宇(浙江省人民医院)、陈佳(苏州大学附属第一医院)、陈剑(四川大学华西第二医院)、陈凯(奥森多医疗器械贸易(中国)有限公司)、陈陆飞(福建省妇幼保健院)、陈苏宁(苏州大学附属第一医院)、陈伟(新疆维吾尔自治区人民医院)、陈玉平(江苏力博医药生物技术股份有限公司)、董梅(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、董伟群(昆明医科大学第一附属医院)、杜春红(天津医科大学总医院)、樊瑞军(宁夏回族自治区人民医院)、方罗(浙江省肿瘤医院)、郭建荣(上海市公立医院)、高莉莉(延安大学附属医院)、高素君(吉林大学第一医院)、宫济武(北京医院)、韩梅宁(西安交通大学第二附属医院)、郝一文(中国医科大学附属第一医院)、郝志英(山西省肿瘤医院)、贺雪花(山西白求恩医院)、侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院)、侯明(山东大学齐鲁医院)、胡俊华(北京医院)、黄远帅(西南医科大学附属医院)、浑守永(山东第一医科大学附属省立医院)、霍彩虹(西安交通大学第一附属医院榆林医院)、焦安秀(日照市中心血站)、金皎(贵州医科大学附属医院)、李翠莹(空军军医大学空军特色医

学中心)、李代红(天津市第一中心医院)、李国辉(中国医学科学院肿瘤医院)、李丽玮(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、李莉萍(深圳大学总医院)、李淑萍(首都医科大学附属北京同仁医院)、李喜莹(中国医学科学院肿瘤医院)、李晓娟(兰州大学第二医院)、李英晨(黑龙江省农垦总医院)、李振宇(徐州医科大学附属医院)、李正秋(湖南省儿童医院)、李志强(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、李尊严(北华大学附属医院)、梁文华(内蒙古兴安盟人民医院)、林甲进(温州医科大学附属第二医院)、刘冰(吉林大学第一医院)、刘代红(解放军总医院)、刘启发(南方医院)、刘韬(中山大学肿瘤防治中心)、刘铁梅(吉林大学中日联谊医院)、刘莹(宝鸡市妇幼保健院)、罗冰(广州医科大学附属第三医院)、吕孟兴(昆明市儿童医院)、吕先萍(郑州大学第一附属医院)、马凤莲(河南省郑州市第七人民医院)、马丽佳(兴义市人民医院)、马艳焱(乌鲁木齐市血液中心)、孟妍(上海市血液中心)、糜坚青(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、农卫霞(石河子大学第一附属医院)、潘健(中国科学技术大学附属第一医院)、潘耀柱(联勤保障部队第940医院)、秦莉(四川大学华西医院)、邵峰(宁夏回族自治区血液中心)、沈伟(上海市血液中心)、施均(中国医学科学院血液病医院)、石海燕(淄博市第一医院)、石军(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、苏斌(上海市第十人民医院)、孙宏华(中山大学附属第七医院(深圳))、孙泉(湖州市中心血站)、孙小纯(广东省珠海市人民医院)、谭栲(沈阳市儿童医院)、陶翠华(武汉亚洲心脏病医院)、唐丽琴(中国科学技术大学附属第一医院)、汪艳(大连市妇女儿童医疗中心(集团))、王宝燕(西安交通大学医学院第一附属医院)、王淑平(上海市第一妇婴保健院)、王昭(首都医科大学附属北京友谊医院)、王振雷(河北省血液中心)、韦海春(柳州市妇幼保健院)、魏辉(中国医学科学院血液病医院)、魏继福(江苏省肿瘤医院)、文军(新疆维吾尔自治区人民医院)、翁巍(上海交通大学医学院附属同仁医院)、吴德沛(苏州大学附属第一医院)、伍昌林(深圳市第二人民医院)、伍燕(海口市人民医院)、向东(上海市血液中心)、谢珏(浙江大学医学院附属第一医院)、熊荣(文山市人民医院)、闫金松(大连医科大学附属第二医院)、徐晶(南昌市中心血站)、央金(日喀则市人民医院)、杨

江存(陕西省人民医院)、杨君青(秦皇岛市中心血站)、杨茹(武汉血液中心)、杨勇毅(甘肃省血液中心)、易思华(兰州大学第一医院)、尹文(空军军医大学第一附属医院)、余泽波(重庆医科大学附属第一医院)、原敏(福建医科大学附属漳州市医院)、张承伟(遵义市中心血站)、张绍基(遵义医学院附属医院)、张文周(河南省肿瘤医院)、张曦(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、张亚南(首都医科大学附属北京天坛医院)、周春浪(广西壮族自治区妇幼保健院)、周俊(感染性疾病及肿瘤基因诊断技术国家地方联合工程研究中心)、周世乔(南方医科大学深圳医院)、周小玉(南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院))、周肇魁(青海省妇产儿童医院)、朱小玉(中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院))

参考文献

- [1] LEE Y T, TAN Y J, OON C E. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 834: 188-196.
- [2] IMAI K, TAKAOKA A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(9): 714-727.
- [3] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [4] BROZEK J L, AKL E A, ALONSO-COELLO P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions[J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 669-677.
- [5] NATOLI C, PERRUCCI B, PERROTTI F, et al. Tyrosine kinase inhibitors[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(5): 462-483.
- [6] SHEN S H, CHEN X J, CAI J Y, et al. Effect of dasatinib vs imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3): 358-366.
- [7] TANIOS G E, DOLEY P B, MUNKER R. Autoimmune hemolytic Anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the food and drug administration database and review[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(2): 157-162.
- [8] JOHNSTONE P, KHAN O. Pembrolizumab-associated autoimmune haemolytic anaemia[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(10): e229064.
- [9] TASIAN S K, ASSAD A, HUNTER D S, et al. A phase 2 study of ruxolitinib with chemotherapy in children with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (INCB18424-269/AALL1521): dose-finding results from the part 1 safety phase[J]. *Blood*, 2018, 132: 555.
- [10] VON STACKELBERG A, LOCATELLI F, ZUGMAIER G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(36): 4381-4389.
- [11] ARENA C, BIZZOCA M E, CAPONIO V C A, et al. Everolimus therapy and side-effects: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(1): 54.
- [12] LEJMAN M, KUŚMIERCZUK K, BEDNARZ K, et al. Targeted therapy in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia-therapy and toxicity mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9827.
- [13] SUGA S, KIM Y G, JOLY A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF121) protects rats from renal infarction in thrombotic microangiopathy[J]. *Kidney Int*, 2001, 60(4): 1297-1308.
- [14] EREMINA V, JEFFERSON J A, KOWALEWSKA J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(11): 1129-1136.
- [15] LI Y, GAO Z H, QU X J. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(3): 216-221.
- [16] FUKUOKA K, MASACHIKA E, HONDA M, et al. Isolated metastases of hepatocellular carcinoma in the left atrium, unresponsive to treatment with sorafenib[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(2): 397-399.
- [17] 程刚, 张力. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌的相关不良反应及处理原则[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(6): 563-567.
- [18] NALLURI S R, CHU D, KERESZTES R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients[J]. *Jama*, 2008, 300(19): 2277.
- [19] 贾守薇, 刘韬, 黄红兵. 分子靶向抗肿瘤药物的不良反应及其处理对策[J]. *肿瘤药学*, 2014, 4(1): 2-9.
- [20] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 国家癌症中心国家肿瘤质控中心结直肠癌质控专家委员会. 结直肠癌靶向治疗中国专家共识[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2023, 17(1): 1-8.

- [21] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.内科输血:WS/T622-2018[S/OL].(2018-09-26)[2019-04-01].<http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/10/20181025132333401.pdf>.
- [22] CHEN C X,WANG L X,HAN B,et al.Autoimmune hemolytic Anemia in hospitalized patients:450 patients and their red blood cell transfusions[J].*Medicine*(Baltimore),2020,99(2):e18739.
- [23] 中华人民共和国卫生部,中国国家标准化管理委员会.全血及成分血质量要求:GB 18469-2012[S/OL].(2012-05-11)[2012-07-01].<https://openstd.samr.gov.cn/bzgk/gb/newGbInfo?hcno=C2DC6EA87E8F0F11DE64D732F5D451EE>.
- [24] 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*,2015,35(11):921-930.
- [25] 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.中国肿瘤化疗相关性贫血诊治专家共识(2019年版)[J].*中国医学前沿杂志(电子版)*,2019,11(12):78-85.
- [26] CAMASCHELLA C.Iron deficiency[J].*Blood*,2019,133(1):30-39.
- [27] Pasricha S R,Tye-Din J,Muckenthaler M U,et al.Iron deficiency[J].*The Lancet*,2021,397(10270):233-248.
- [27] PASRICHA S R,TYE-DIN J,MUCKENTHALER M U,et al.Iron deficiency[J].*Lancet*,2021,397(10270):233-248.
- [28] 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多学科专家共识[J].*中华医学杂志*,2018,98(28):2233-2237.
- [29] REINISCH W,STAUN M,TANDON R K,et al.A randomized,open-label,non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000(Monofer)compared with oral iron for treatment of Anemia in IBD(PROCEED)[J].*Am J Gastroenterol*,2013,108(12):1877-1888.
- [30] MACDOUGALL I C,WHITE C,ANKER S D,et al.Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis[J].*N Engl J Med*,2019,380(5):447-458.
- [31] CHOPRA V K,ANKER S D.Anaemia,iron deficiency and heart failure in 2020:facts and numbers[J].*ESC Heart Fail*,2020,7(5):2007-2011.
- [32] GOSDIN L,SHARMA A J,TRIPP K,et al.A school-based weekly iron and folic acid supplementation program effectively reduces Anemia in a prospective cohort of Ghanaian adolescent girls[J].*J Nutr*,2021,151(6):1646-1655.
- [33] AGRAWAL T,DEWAN P,GOMBER S,et al.Optimum dose of oral folic acid supplementation in transfusion-dependent thalassemia:a randomized controlled trial[J].*J Trop Pediatr*,2022,68(6):fmac087.
- [34] BOCCIA R V.Erythropoietic agents in chemotherapy-induced Anemia:a review of recent therapeutic progress,issues,and concerns[J].*Curr Hematol Rep*,2004,3(6):397-405.
- [35] GABRILOVE J L,CLEELAND C S,LIVINGSTON R B,et al.Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin Alfa in chemotherapy patients:improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing[J].*J Clin Oncol*,2001,19(11):2875-2882.
- [36] CORTESI E,MANCUSO A,DE PASQUALE CERATTI A,et al.Effectiveness and safety of an induction therapy with epoetin Alfa in anemic cancer patients receiving concomitant chemotherapy[J].*Oncologist*,2004,9(4):459-468.
- [37] DEMETRI G D,KRIS M,WADE J,et al.Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin Alfa is independent of disease response or tumor type:results from a prospective community oncology study.procrit study group[J].*J Clin Oncol*,1998,16(10):3412-3425.
- [38] 马军,王杰军,张力,等.EPO治疗肿瘤相关性贫血中国专家共识(2010—2011版)[J].*临床肿瘤学杂志*,2010,15(10):925-936.
- [39] PESLAK S A,OLSON T,BABUSHOK D V.Diagnosis and treatment of aplastic Anemia[J].*Curr Treat Options Oncol*,2017,18(12):70.
- [40] 靳铎,徐清华,康廷干,等.再生血胶囊联合琥珀酸亚铁治疗气血两虚证型缺铁性贫血的疗效观察[J].*现代药物与临床*,2023,38(12):3102-3105.
- [41] HISANO M,SUZUKI R,SAGO H,et al.Vitamin B6 deficiency and Anemia in pregnancy[J].*Eur J Clin Nutr*,2010,64(2):221-223.
- [42] SEARCY K,RAINWATER S,JEROUDI M,et al.Erythropoietin-stimulating agent-resistant vitamin B6 deficiency Anemia in a pediatric patient on hemodialysis[J].*Pediatr Nephrol*,2021,36(2):473-476.
- [43] 卞竹利,乔晓红,谢晓恬,等.不同剂量丙种球蛋白辅助治疗重型再生障碍性贫血疗效分析[J].*临床儿科杂志*,2017,35(12):914-917.
- [44] ANDERSON D,ALI K,BLANCHETTE V,et al.Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions[J].*Transfus Med Rev*,2007,21(2 Suppl 1):S9-S56.
- [45] 陈旭升,杨永涛.静脉输注丙种球蛋白对非新生儿溶血患儿交叉配血的影响[J].*临床输血与检*

- 验,2023,25(6):749-752.
- [46] 邱小兰,钟昌瑞,阙庆和,等.静脉注射丙种球蛋白导致新生儿交叉配血不合一例[J].中国新生儿科杂志,2016,31(5):390.
- [47] SAKEM B,MATOZAN K,NYDEGGER U E,et al.Anti-red blood cell antibodies,free light chains,and antiphospholipid antibodies in intravenous immunoglobulin preparations[J].Isr Med Assoc J,2013,15(10):617-621.
- [48] MULDER F V M,EVERS D,DE HAAS M,et al.Severe autoimmune hemolytic Anemia;epidemiology,clinical management,outcomes and knowledge gaps[J].Front Immunol,2023,14:1228142.
- [49] BIRGENS H,FREDERIKSEN H,HASSELBALCH H C,et al.A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia[J].Br J Haematol,2013,163(3):393-399.
- [50] 江峰锦,白乐,余泽波,等.自身免疫性溶血性贫血的诊疗进展[J].临床输血与检验,2023,25(5):692-698.
- [51] LI X X,SHAO Y Q,GE M L,et al.A promising immunosuppressive strategy of cyclosporine alternately combined with levamisole is highly effective for moderate aplastic Anemia[J].Ann Hematol,2013,92(9):1239-1247.
- [52] 苏雁,吴润晖,郑杰,等.环孢素A治疗126例儿童非重型再生障碍性贫血疗效分析[J].临床儿科杂志,2015,33(5):413-416.
- [53] 姚雪,杨林花.利妥昔单抗治疗温抗体型自身免疫性溶血性贫血患者的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2023,46(6):535-539.
- [54] FATTIZZO B,ZANINONI A,PETTINE L,et al.Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic Anemia:10 years after[J].Blood,2019,133(9):996-998.
- [55] MAUNG S W,LEAHY M,O' LEARY H M,et al.A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia[J].Br J Haematol,2013,163(1):118-122.
- [56] SCHIFFER C A,BOHLKE K,DELANEY M,et al.Platelet transfusion for patients with cancer:American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J].J Clin Oncol,2018,36(3):283-299.
- [57] 袁响林.肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症管理中国专家共识(2022版)[J].临床肝胆病杂志,2023,39(6):1287-1294.
- [58] 郑杰,马静瑶,苏雁,等.重组人血小板生成素治疗儿童重症免疫性血小板减少症25例临床观察[J].中国实验血液学杂志,2014,22(2):393-398.
- [59] CIUREA S O,HOFFMAN R.Cytokines for the treatment of thrombocytopenia[J].Semin Hematol,2007,44(3):166-182.
- [60] MILTIADOUS O,HOU M,BUSSEL J B. Identifying and treating refractory ITP:difficulty in diagnosis and role of combination treatment[J].Blood,2020,135(7):472-490.
- [61] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟,中国临床肿瘤学会抗白血病联盟,中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会,等.重组人白介素-11防治血小板减少症临床应用中国专家共识(2021年版)[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(12):1129-1137.
- [62] 王少怡,余自强.血小板生成素受体激动剂的研究现状及临床应用[J].国际输血及血液学杂志,2020,43(2):122-128.
- [63] LOZANO M L,MINGOT-CASTELLANO M E,PERERA M M,et al.Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist,treatment free responses,and thrombotic events in immune thrombocytopenia[J].Sci Rep,2019,9(1):16680.
- [64] ČERVINEK L,MAYER J,DOUBEK M.Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults[J].Int J Hematol,2015,102(1):7-11.
- [65] WU C,ZHOU X M,LIU X D.Eltrombopag-related renal vein thromboembolism in a patient with immune thrombocytopenia:a case report[J].World J Clin Cases,2021,9(11):2611-2618.
- [66] 曹珊珊,关月,张筱芳,等.血小板生成素受体激动剂致不良反应的文献分析[J].中国药物应用与监测,2022,19(1):34-38.
- [67] 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.
- [68] 秦平,魏昱,侯明,等.咖啡酸片治疗103例原发性血小板减少症患者的多中心临床研究[J].中华血液学杂志,2015,36(2):103-106.
- [69] 纪凌云,宋婷,吴俏兰,等.国家专利中药复方治疗非重型再生障碍性贫血的用药规律分析[J].中药新药与临床药理,2023,34(10):1470-1477.
- [70] KARMALI R,LARSON M L,WOOLDRIDGE J E,et al.Granulocyte-macrophage colony stimulating factor-induced immune priming of cyclophosphamide,doxorubicin,vincristine,and prednisone with rituximab chemoimmunotherapy in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma[J].Leuk Lymphoma,2011,52(11):2097-2104.

- [71] LOGAN R M,AL-AZRI A R,BOSSI P,et al.Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines[J].Support Care Cancer,2020,28(5):2485-2498.
- [72] 李占英,王农乐,王鹤尧.rhG-CSF与rhGM-CSF的临床应用及安全性[J].药物不良反应杂志,2003,5(4):224-228.
- [73] BIESMA B,WILLEMSE P H,MULDER N H,et al.Effects of interleukin-3 after chemotherapy for advanced ovarian cancer[J].Blood,1992,80(5):1141-1148.
- [74] GANSER A,LINDEMANN A,SEIPELT G,et al.Effects of recombinant human interleukin-3 in aplastic Anemia[J].Blood,1990,76(7):1287-1292.
- [75] 文晓琴,关晏星.碳酸锂联合¹³¹I治疗初发格雷夫斯病合并白细胞减少症的疗效观察[J].中华核医学与分子影像杂志,2018,38(4):257-261.
- [76] 郭飞,黄云慧,牛慧芳,等.碳酸锂联合¹³¹I治疗毒性弥漫性甲状腺肿伴白细胞减少症疗效和安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(9):1107-1111.
- [77] 朱彤,饶井芬,任艳玲,等.生血宁片联合鲨肝醇对肿瘤化疗患者白细胞数量及细胞免疫功能的影响[J].肿瘤药学,2017,7(5):572-575.
- [78] 张喜平,张翔,杨红健,等.多种口服升白药物联合粒细胞集落刺激因子治疗化疗相关白细胞减少症的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2015,35(7):860-865.
- [79] 李燕,陈蓉,徐新倩.芪胶升白胶囊治疗消化道恶性肿瘤化疗后骨髓抑制临床效果与安全性观察[J].中华中医药学刊,2023,41(7):235-238.
- [80] ZARA M,Gilbert-Dreyfus.La vitamine B4 dans la prévention et le traitement des agranulocytoses toxiques [Vitamin B4 in the prevention and treatment of toxic agranulocytosis][J].Sem Med Prof Med Soc,1958,34(33-34):970-971.
- [81] 耿平,李爱君,张雪伟,等.血液高凝肺癌患者应用低分子肝素后凝血功能的变化情况[J].现代肿瘤医学,2018,26(2):212-215.
- [82] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性心力衰竭诊断和治疗指南(1)[J].中国医刊,2010,45(8):85-89.
- [83] BURNETT A E,MAHAN C E,VAZQUEZ S R,et al.Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants(DOACs)in VTE treatment[J].J Thromb Thrombolysis,2016,41(1):206-232.
- [84] COLEMAN C I,TURPIE A G G,BUNZ T J,et al.Effectiveness and safety of outpatient rivaroxaban versus warfarin for treatment of venous thromboembolism in patients with a known primary hypercoagulable state[J].Thromb Res,2018,163:132-137.
- [85] 戴辰程,何楠,肖燕燕,等.低分子肝素联合阿司匹林在儿童心导管术后股动脉血栓治疗中的效果[J].中国医药,2020,15(2):198-201.
- [86] 王利宏,陈君柱,郑良荣,等.阿司匹林和噻氯匹啶在射频消融治疗中对血小板活性的影响[J].中华血液学杂志,2002,23(9):492-493.
- [87] 中华内科杂志编辑部.规范应用阿司匹林治疗缺血性脑血管病的专家共识[J].中华内科杂志,2006,45(1):81-82.
- [88] KASNER S E,RANDALL B,ANDERSEN G,et al.Comparison of antiplatelet therapies for prevention of patent foramen ovale-associated stroke[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2020,29(4):104632.
- [89] 王兆钺.凝血酶原复合物的临床应用[J].血栓与止血学,2008,14(5):238-240.
- [90] 宋景春,王岗,房云海,等.重症患者凝血酶原复合物合理应用中国专家共识[J].解放军医学杂志,2023,48(12):1359-1369.
- [91] DREBES A,DE VOS M,GILL S,et al.Prothrombin complex concentrates for coagulopathy in liver disease:single-center,clinical experience in 105 patients[J].Hepatol Commun,2019,3(4):513-524.
- [92] 卜广瑞,张艳敏,李晓梅.人纤维蛋白原纠正急性白血病患者凝血功能障碍及控制出血事件的临床效果[J].血栓与止血学,2022,28(2):239-240.
- [93] 孟荔,黄敏,史爱武,等.人纤维蛋白原治疗产后出血的有效性和安全性[J].中国临床医生杂志,2022,50(2):214-217.
- [94] 中国康复技术转化及发展促进会,中国研究型医院学会关节外科学专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会关节疾病防治分会,等.中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝药应用的专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2019,12(2):81-88.
- [95] 李志强主编.输血医学精编[M].上海:上海交通大学出版社,2023.
- [96] GIORDANO P,LUCIANI M,GRASSI M,et al.Supplementation of fibrinogen concentrate in children with severe acquired hypofibrinogenaemia during chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia:our experience[J].Blood Transfus,2014,12(Suppl 1):s156-s157.
- [97] 宋铁梅,唐雅琼,张翔,等.重组人凝血因子VIIa治疗异基因造血干细胞移植后血小板减少合并重度出血[J].中国血液流变学杂志,2017,27(4):382-385.

(收稿日期: 2024-11-19)

(本文编辑: 王慧茹)