

55 例肿瘤患者免疫检查点抑制剂的临床应用和不良反应分析

张夏兰, 吴斌, 宋如璐, 黄玉宇

(南京中医药大学附属苏州市中医医院 药学部, 江苏 苏州, 215009)

摘要: **目的** 了解本院肿瘤科患者程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂的临床应用与不良反应。**方法** 回顾性收集 2020 年 1 月—2021 年 12 月在本院肿瘤内科使用 PD-1 抑制剂患者的临床资料, 分析患者的基本信息、用药医嘱、联合治疗方案、影像学评价结果及不良反应。**结果** 55 例患者中, 男 33 例, 女 22 例, 平均年龄 (63.26 ± 11.23) 岁, 使用 PD-1 抑制剂共 241 次; 病理诊断主要为肺癌 27 例 (49.09%)、肝癌 10 例 (18.18%)、食管癌 3 例 (5.45%) 和宫颈癌 3 例 (5.45%) 等; 最常见的抗肿瘤方案是化疗联合免疫治疗、免疫治疗、靶向联合免疫治疗; 使用频率较高是信迪利单抗 200 mg 的 3 周 1 次方案、卡瑞利珠单抗 200 mg 的 3 周 1 次和 2 周 1 次方案; 44 例患者发生药品不良反应, 较为常见的是自身免疫性疾病 (34.54%)、骨髓抑制 (20.00%) 和全身乏力 (10.91%)。**结论** PD-1 抑制剂在本院肿瘤科的使用仍处于探索阶段, 临床药师应积极配合临床医生做好药学监护工作。

关键词: 免疫治疗; 程序性死亡受体 1; 抑制剂; 适应证; 不良反应; 肿瘤; 药学监护

中图分类号: R 730.2; R 392.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)04-108-05 DOI: 10.7619/jcmp.20222976

Analysis in clinical application and adverse reactions of immuncheckpoint inhibitors in 55 patients with tumors

ZHANG Xialan, WU Bin, SONG Rujun, HUANG Yuyu

(Department of Pharmacy, Suzhou City Hospital of Traditional Chinese Medicine
Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu, 215009)

Abstract: Objective To understand the clinical application and adverse reactions of programmed death receptor 1 (PD-1) inhibitors in patients in the Department of Oncology in authors' hospital. **Methods** The clinical materials of patients using PD-1 inhibitors in the Department of Oncology in authors' hospital from January 2020 to December 2021 were retrospectively collected, and the general information, medication orders, combined therapeutic plans, imaging evaluation results and adverse reactions of patients were analyzed. **Results** Of the 55 patients, there were 33 males and 22 females, with an average age of (63.26 ± 11.23) years and 241 times of PD-1 inhibitors in total; pathological diagnosis mainly included 27 cases of lung cancer (49.09%), 10 cases of liver cancer (18.18%), 3 cases of esophageal cancer (5.45%) and 3 cases of cervical cancer (5.45%); the most commonly used anti-tumor programs were chemotherapy combined with immunotherapy, immunotherapy, and targeted therapy combined with immunotherapy; the frequently used regimens were 200 mg sintilimab for once every three weeks and 200 mg camrelizumab for once every three weeks or once every two weeks; 44 patients had adverse drug reactions, and the most common types were autoimmune diseases (34.54%), bone marrow suppression (20.00%) and general fatigue (10.91%). **Conclusion** The application of PD-1 inhibitors in the Department of Oncology in the authors' hospital is still at the exploratory stage, and clinical pharmacists should actively cooperate with clinician to do a good job in pharmaceutical care.

Key words: immunotherapy; programmed death receptor 1; inhibitors; indications; adverse reactions; tumor; pharmaceutical care

随着医疗水平的不断发展, 化疗、靶向治疗和免疫治疗成为了肿瘤内科治疗的主要手段。近年

来,以程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 抑制剂为代表的免疫检查点阻断治疗已逐渐成为肿瘤治疗领域的焦点^[1]。在机体正常的情况下,免疫检查点可通过调节自身免疫反应的强度来维持免疫耐受;当机体受到肿瘤侵袭时,免疫检查点途径的激活可抑制自身免疫,使机体抗肿瘤反应失调,有利于肿瘤细胞的生长和逃逸。因此,破坏肿瘤对这些途径的依赖是增强抗肿瘤免疫力的有效方法^[2]。目前,上市的 PD-1 抑制剂包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗等,PD-L1 抑制剂有阿特殊单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗等。本研究从临床用药角度出发,搜集 PD-1 抑制剂相关的治疗和不良反应数据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

从医院 HIS 系统回顾性选择 2020 年 1 月—2021 年 12 月在肿瘤科接受 PD-1 抑制剂的患者,通过查阅病案来统计免疫治疗患者的治疗数据,记录患者的基本情况、用药剂量、联合用药情况、疗效评价和不良反应,参考美国卫生及公共服务部《常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版》对不良反应进行判断。

2 结果

2.1 使用 PD-1 抑制剂患者的一般资料

2020、2021 年共有 55 例肿瘤患者使用 PD-1 抑制剂,其中男 33 例,女 22 例,年龄 32~85 岁,平均(63.26 ± 11.23)岁;卡氏评分 20~100 分,平均体质量(62.87 ± 11.50) kg,体质量 < 60 kg 者 20 例,体质量 ≥ 60 kg 者 35 例;55 例患者中,诊断最多的是肺癌,其次为肝癌、宫颈癌、食管癌、胃癌和肾癌等。见表 1。

2.2 免疫治疗的方案选择

55 例患者共使用 PD-1 抑制剂 241 次,使用频率最高的是信迪利单抗 200 mg 的 3 周 1 次方案,其次是卡瑞利珠单抗 200 mg 的 3 周 1 次和 2 周 1 次方案,特瑞普利单抗 240 mg 的 3 周 1 次方案和 220 mg 的 2 周 1 次方案,帕博利珠单抗 300 mg 的 3 周 1 次方案,以及度伐利尤单抗 840 mg 的 2 周 1 次方案。见表 2。

2.3 免疫治疗方案

55 例患者使用 PD-1 抑制剂的抗肿瘤治疗方案中,最常见的组合是化疗联合免疫治疗,其次是

单独使用免疫治疗,再次是靶向联合免疫治疗以及化疗联合靶向和免疫治疗,见表 3。

表 1 55 例使用 PD-1 抑制剂患者的一般资料

一般资料	分类	n	比率/%	
性别	男	33	60.00	
	女	22	40.00	
年龄	30~40 岁	1	1.82	
	41~50 岁	4	7.27	
	51~60 岁	15	27.27	
	61~70 岁	23	41.82	
	71~80 岁	7	12.73	
	81~90 岁	5	9.09	
卡氏评分	20 分	1	1.82	
	50 分	1	1.82	
	60 分	4	7.27	
	70 分	20	36.36	
	80 分	17	30.91	
	90 分	11	20.00	
	100 分	1	1.82	
	病理诊断	肺癌	27	49.09
		肝癌	10	18.18
		食管癌	3	5.45
宫颈癌		3	5.45	
胃癌		2	3.64	
肾癌		2	3.64	
恶性黑色素瘤		2	3.64	
胰腺癌		2	3.64	
肠癌		2	3.64	
右腭部腺囊性癌		1	1.82	
卵巢癌		1	1.82	

表 2 PD-1 抑制剂方案使用汇总

治疗药物	剂量	治疗频次	n	比率/%
信迪利单抗	200 mg	3 周 1 次	15	27.27
信迪利单抗	200 mg	4 周 1 次	1	1.82
卡瑞利珠单抗	200 mg	2 周 1 次	10	18.18
卡瑞利珠单抗	200 mg	3 周 1 次	12	21.82
特瑞普利单抗	240 mg	3 周 1 次	4	7.27
特瑞普利单抗	220 mg	2 周 1 次	2	3.64
帕博利珠单抗	300 mg	3 周 1 次	2	3.64
帕博利珠单抗	200 mg	2 周 1 次	1	1.82
度伐利尤单抗	1 000 mg	3 周 1 次	1	1.82
度伐利尤单抗	840 mg	2 周 1 次	2	3.64
度伐利尤单抗	620 mg	2 周 1 次	1	1.82
度伐利尤单抗	500 mg	2 周 1 次	1	1.82
纳武利尤单抗	200 mg	2 周 1 次	1	1.82
替雷利珠单抗	200 mg	4 周 1 次	1	1.82
派安普利单抗	200 mg	3 周 1 次	1	1.82

表 3 55 例患者接受免疫治疗方案的情况

抗肿瘤方案	n	比率/%
化疗联合免疫治疗	28	50.91
免疫治疗	20	36.36
靶向联合免疫治疗	5	9.09
化疗联合靶向和免疫治疗	2	3.64
合计	55	100.00

2.4 免疫治疗的疗效评价

PD-1/PD-L1 抑制剂起效的时间在 3 个月左右,接受免疫治疗 3 个月时可通过常规的 CT、PET-CT、磁共振等检查手段判定疗效。通过追踪使用 PD-1 抑制剂患者的病历信息,对 55 例患者的疗效结果进行汇总,其中 4 例影像学评价为部分缓解,24 例为稳定,25 例为进展(有 7 例死亡),2 例因自动出院而无法获取影像学评价结果。见表 4。

2.5 不良反应及预后

55 例接受免疫治疗的患者中,有 44 例发生了药品不良反应,其中最常见的是自身免疫性疾

病,包括 8 例甲状腺功能减退、6 例免疫性肾炎、3 例免疫性肺炎、1 例免疫性肠炎和 1 例免疫性肌炎,其次是骨髓抑制和全身乏力。发生 I ~ II 级不良反应者 25 例,III ~ IV 级不良反应者 19 例,转归结果为好转 40 例,未见好转 4 例。见表 5。

表 4 55 例患者接受 PD-1 抑制剂治疗后的疗效

疗效评价	n	比率/%
部分缓解	4	7.27
稳定	24	43.64
进展	25	45.45
未作评价	2	3.64
合计	55	100.00

表 5 使用 PD-1 抑制剂的不良反应类型及预后

药物不良反应	n	I ~ II 级不良反应	III ~ IV 级不良反应	结局好转
自身免疫性疾病	19	8	11	17
骨髓抑制	11	6	5	10
全身乏力	6	5	1	5
高血压	1	1	0	1
低血压	1	1	0	1
荨麻疹	1	1	0	1
发热	1	1	0	1
鼻出血	1	0	1	1
呕吐	1	1	0	1
急性肾损伤	1	0	1	1
丙氨酸氨基转移酶增高	1	1	0	1
合计	44	25	19	40

3 讨论

3.1 免疫治疗的适应证

近年来 PD-1 和 PD-L1 抑制剂广泛用于各种复发或转移的恶性肿瘤的治疗,包括非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈癌、肾细胞癌、尿路上皮细胞癌等^[3-6]。相较于美国食品药品监督管理局(FDA)批准的纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿普利珠单抗和度伐利尤单抗的较广的适应证,国家食品药品监督管理局(NMPA)批准的国产 PD-1 和 PD-L1 抑制剂的适应证则较为狭窄,信迪利单抗、特瑞普利单抗和派安普利单抗的适应证均为霍奇金淋巴瘤,特瑞普利的适应证为黑色素瘤,卡瑞利珠单抗的适应证为霍奇金淋巴瘤、肝癌和非小细胞肺癌。随着国内外临床试验的不断开展,越来越多的免疫抑制剂应用于更广泛的癌症种类^[7-9]。目前,信迪利单抗正在中国进行多项 I 期、II 期和 III 期临床试验,用于多种实体肿瘤的治疗,包括非小细胞肺癌和食道癌^[10]。从本院的肿瘤内科患者使用 PD-1 抑制剂的种类和癌症种类也可以看出这

种趋势,例如信迪利单抗在本院肿瘤科用于治疗肺癌、胃癌、食管癌和宫颈癌,一方面需要临床考虑不同药物覆盖多个适应证的价值比较与证据,另一方面也需要药事管理委员会重视超说明书及超指南的证据认定、分层与分级。另外,医保报销审批范围也是临床选择免疫治疗的重要因素。经查询国家政府服务平台,信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗报销类别为医保乙类,仅限用于说明书中已批准的适应证才能报销。建议临床药师掌握医保政策动态,在医师考虑免疫治疗药物时给予准确的信息支持。

3.2 PD-1 抑制剂的剂量选择

PD-1/PD-L1 抑制剂作为治疗性单克隆抗体,具有相对分子质量大、不易透过生物膜、给药剂量低和易在体内降解等特点^[11]。在 1 ~ 10 mg/kg (2 周 1 次)剂量范围内,卡瑞利珠单抗暴露量峰值浓度(C_{max})的增加与剂量呈线性关系,推荐剂量为 200 mg(2 周 1 次)^[12]。说明书规定:霍奇金淋巴瘤、食管鳞癌的用法为 200 mg,2 周 1 次;晚期肝细胞癌为 3 mg/kg,3 周 1 次;晚期或转移性非

鳞状非小细胞肺癌为 200 mg, 3 周 1 次。医师在诊疗时将根据患者的癌症种类、疗效和不良反应选择不同的剂量和频次, 例如 1 例 56 岁食管鳞癌患者使用卡瑞利珠单抗 200 mg、2 周 1 次的方案共 4 次后, 疾病出现进展, 则予以停用; 1 例 68 岁晚期非鳞状非小细胞肺癌患者使用卡瑞利珠单抗 200 mg、3 周 1 次的方案共 3 次后, 出现了鼻出血的 II 度不良反应, 影像学评价为稳定后可继续使用。作为肿瘤科临床药师, 应充分了解 PD-1/PD-L1 抑制剂的药代动力学和药效学特点, 了解医师给予不同剂量的出发点, 而不能单纯地做医嘱点评不合理的评价, 积极为剂量优化查找循证依据, 实现规范化用药。

3.3 影响免疫治疗疗效的因素

免疫治疗疗效与肿瘤的免疫微环境、肿瘤的免疫原性、肿瘤的基因突变等多因素相关。本研究 55 例使用 PD-1 抑制剂的患者中, 有 24 例 (43.64%) 影像学评价为稳定, 与 JIA R 等^[14] 研究结果相似。就药物本身而言, 抗体类药物的药物动力学 (PK) 参数的个体差异较大, 与个体的基因多态性、年龄、合并疾病、药物组分都有关系, 淋巴和间隙液体将影响药物的分布, 随着患者年龄增加, 淋巴血流速度减慢, 药物分布变缓、变少^[13]。患者合并的疾病如炎症和局部贫血会破坏内皮细胞通透性, 可增加药物通透性和分布, 患者出现发热或者感染也会加快药物代谢速度。本院有 3 例患者在使用 PD-1 抑制剂前后 2 d 内使用了人血白蛋白和地塞米松, 考虑白蛋白可能影响 PD-1 抑制剂的受体结合, 糖皮质激素会抑制人体免疫系统, 建议尽量避免在接受 PD-1 治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂, 以减少相互作用, 提高临床疗效。

3.4 PD-1 抑制剂的不良反应及预后

BYUN D J 等^[15] 研究指出, 39.0% ~ 54.2% 接受 PD-1 抑制剂的患者曾发生过药品不良反应。ORIENT-1 试验^[16] 指出, 信迪利单抗引起的免疫相关不良事件发生率为 54%, 3 例患者发生 III ~ IV 级免疫相关不良事件, 13% 的患者出现输液反应。本院 55 例使用 PD-1 的患者中, 44 例出现不良反应, 最常见的是自身免疫性相关疾病、骨髓抑制、全身乏力, 8 例患者使用 PD-1 抑制剂后出现甲状腺功能降低, 6 例患者经治疗后好转而继续接受免疫治疗; 2 例患者出现胰腺功能衰竭、糖尿病酮症等严重不良反应, 经医师综合考评后停止了

免疫治疗。11 例患者出现的免疫相关不良反应涉及肾炎、肺炎、肠炎和心肌炎, 需要注意的是, 免疫相关性不良反应既可发生在用药期间, 也有少数患者在治疗结束后 1 年才出现。医务人员需确保治疗前完善基线检查, 对不良反应的检测和评估保持敏感性。临床药师需将接受免疫治疗的患者纳入重点监护对象, 根据用药后的不良反应和相关检查结果进行判断, 协助医生及时处理免疫相关不良反应, 保证用药安全。

3.5 PD-1 抑制剂的药学服务细节

药学人员应从药品的储存、医嘱审核、冲配和用药监护等环节做好服务, 保证免疫制剂 2 ~ 8 °C 避光保存、运输, 不可冷冻; 审核医嘱时注意溶媒和浓度的要求, 卡瑞利珠单抗和纳武利珠单抗可选择 0.9% 生理盐水或 5% 葡萄糖作为溶媒, 信迪利单抗和派安普利单抗仅可选择 0.9% 生理盐水, 终浓度分别需为 1.5 ~ 5.0 mg/mL 和 1.0 ~ 5.0 mg/mL; 静脉输注要求外加 1 个无菌、无热原、低蛋白结合的 0.2 μm 过滤器的输液管的药物有信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和派安普利单抗; 滴注时间也略有差异, 信迪利单抗和卡瑞利珠单抗要求 30 ~ 60 min, 度伐力尤单抗 ≥ 60 min, 纳武利珠单抗 ≥ 30 min, 建议药师将滴注时间的要求标注在输液袋上, 提醒护士控制相应的滴注速度, 减少不良反应的发生。

PD-1 抑制剂的安全使用需要专业人员的精准治疗和监护。在接受肿瘤免疫治疗前及治疗后, 医师对患者要进行规范化的相关生物标记物的检测和影像学评价, 评价疗效应答; 根据癌症种类和个体意愿选择恰当的免疫药物类型, 根据疗效评价调整剂量和频次; 护士准确执行医嘱, 保证正确的滴注时间; 临床药师严格把控医嘱点评及审核的合理性, 加强用药监护, 及时发现不良反应, 为医师合理处理并发症提供参考。

参考文献

- [1] COUZIN-FRANKEL J. Cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432 - 1433.
- [2] ZHANG R, ZHU J, LIU Y, *et al.* Efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer patients with different genes mutation: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(10): e19713.
- [3] RITTMeyer A, BARLESI F, WATERKAMP D, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255 - 265.
- [4] YOKOTA K, UCHI H, UHARA H, *et al.* Adjuvant therapy

with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma; Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study [J]. *J Dermatol*, 2019, 46 (12): 1197 – 1201.

[5] COHEN E E W, SOULIÈRES D, LE TOURNEAU C, *et al.* Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 156 – 167.

[6] MOTZER R J, TANNIR N M, MCDERMOTT D F, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (14): 1277 – 1290.

[7] KADONO Y, KAWAGUCHI S, NOHARA T, *et al.* Blood cell count biomarkers predicting efficacy of pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(3): 1599 – 1606.

[8] SCALZULLI E, CAOCCI G, EFFICACE F, *et al.* Real-life comparison of nilotinib versus dasatinib as second-line therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia patients [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(5): 1213 – 1219.

[9] SLATER R L, LAI Y Z, ZHONG Y C, *et al.* The cost effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy or atezolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma in the United States [J]. *J Med Econ*, 2020, 23(9): 967 – 977.

[10] YING K, XU N, JIANG H, *et al.* OA08 efficacy and safety of sintilimab combined with 1st line chemotherapy in advanced squamous cell non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*,

2018, 13(12): S1047.

[11] DENG R, JIN F, PRABHU S, *et al.* Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8(2): 141 – 160.

[12] LICKLITER J D, GAN H K, VOSKOBOYNIK M, *et al.* A first-in-human dose finding study of camrelizumab in patients with advanced or metastatic cancer in Australia [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1177 – 1189.

[13] PATNAIK A, RASCO D. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4286 – 4293.

[14] JIA R, LI Y L, JIN Y S, *et al.* Efficacy and safety of Anti-PD-1 antibody (IBI308) in treating advanced neuroendocrine neoplasm [J]. *Neuroendocrinology*, 2018, 106 (Suppl 1): 230.

[15] BYUN D J, WOLCHOK J D, ROSENBERG L M, *et al.* Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (4): 195 – 207.

[16] SHI Y K, SU H, SONG Y P, *et al.* Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e12 – e19.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第 107 面)

参考文献

[1] 张莉, 张玉晶, 王继金, 等. 胃癌同期放疗所致血小板减少危险因素分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2022, 31 (2): 160 – 164.

[2] 韩琰, 张晶, 李淑敏, 等. 重组人血小板生成素预防卵巢癌化疗相关血小板减少症的疗效和安全性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(10): 1855 – 1859.

[3] 刘丹娜, 陈露, 苏田丽, 等. 肺癌化疗所致血小板减少症二级预防方案中重组人血小板生成素使用频次的优化 [J]. *药学服务与研究*, 2022, 22(1): 29 – 33.

[4] AL-SAMKARI H, SOFF G A. Clinical challenges and promising therapies for chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(5): 437 – 448.

[5] 李红梅, 余文熙, 彭志刚, 等. 阿伐曲泊帕治疗肿瘤化疗所致血小板减少症的疗效及安全性的回顾性研究 [J]. *肿瘤*, 2021, 41(12): 832 – 839.

[6] JIANG Y J, SONG J Q, WANG N, *et al.* Rituximab-induced acute thrombocytopenia in patients with splenomegaly B Cell lymphoma: an underdiagnosed but severe complication [J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(11): 1060 – 1066.

[7] 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2019 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(18): 923 – 929.

[8] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则(试行)* [S]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 180 – 184.

[9] 黄月华, 张苗苗, 李利红, 等. 艾曲泊帕在实体肿瘤化疗所致血小板减少症治疗中的应用 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(9): 652 – 654.

[10] 巩润泽, 刘媛, 张鹏, 等. 重组人血小板生成素二级预防阿帕替尼联合化疗治疗晚期骨与软组织肉瘤患者血小板减少症的疗效分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(1):

45 – 48.

[11] SONG J C, LIU S Y, ZHU F, *et al.* Expert consensus on the diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical care patients in China [J]. *军事医学研究: 英文版*, 2020 (3): 283 – 302.

[12] 杨宏, 孔天东, 陈露, 等. 重组人血小板生成素对化疗所致血小板减少症的预防方案优化研究 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(1): 98 – 103.

[13] 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.

[14] 王永帅, 张赛, 李磊, 等. 阿伐曲泊帕联合重组人血小板生成素和阿伐曲泊帕单药治疗慢性肝病相关重度血小板减少症的临床疗效 [J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21 (2): 281 – 286.

[15] ZHANG M, ZHANG Y, ZHENG E, *et al.* Outcomes and costs following ommaya placement with thrombocytopenia among U. S. patients with cancer [J]. *World Neurosurg*, 2020, 135: e548 – e561.

[16] 陈旭, 张其坤, 许青. 新型血小板生成素受体激动剂: 阿伐曲泊帕 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(11): 652 – 656.

[17] 王圆, 杜淑旭, 孙艳玲, 等. 重组人血小板生成素皮下注射对脑肿瘤化疗患儿血小板减少症的预防效果 [J]. *山东医药*, 2021, 61(36): 48 – 50.

[18] 客蕊, 张旭明, 迟庆滨. 中医药防治恶性肿瘤化疗后血小板减少症的研究进展 [J]. *江苏中医药*, 2021, 53(9): 77 – 81.

[19] 张晶, 罗昌国, 王济国, 等. 升板汤治疗化疗所致血小板减少症的临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(12): 133 – 136.

[20] 徐昌静, 刘鑫, 钟小燕, 等. 阿伐曲泊帕治疗慢性肝病血小板减少症的疗效与安全性的系统评价 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(11): 688 – 692.

(本文编辑: 梁琥)