

肿瘤相关性贫血的中西医研究进展

陶丹¹, 李利亚²

1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029

2. 中日友好医院中医肿瘤科, 北京 100029

摘要 贫血是肿瘤患者常见的并发症, 其发生率及严重程度与性别、年龄、肿瘤类型、分期、化放疗等有关。贫血可引起组织缺氧, 使患者生活质量降低, 是影响肿瘤患者生活质量的重要因素。贫血程度与化疗疗效、化疗药物的敏感性、耐药性密切相关。贫血患者常规化疗预后较差。低血红蛋白可使肿瘤组织放疗敏感性降低, 是放疗患者预后差的独立预后因素。肿瘤相关性贫血的病因是多样的, 包括肿瘤自身因素、治疗因素及营养因素等。促红细胞生成素(EPO)的使用是治疗肿瘤相关性贫血的主要方法, 可以有效提高患者的血红蛋白水平, 改善肿瘤患者的生活质量, 提高肿瘤化放疗的疗效。随着中医对肿瘤相关性贫血认识的不断深入, 中医药在肿瘤相关性贫血的治疗中取得了良好的疗效。

关键词 癌症; 贫血; 中西医结合治疗

中图分类号 R730.6

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2009)18-0112-04

Progress of Studies on Cancer-related Anemia in Chinese and Western Medicine

TAO Dan¹, LI Liya²

1. School of Basic Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Department of TCM Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract Anemia is a common complication of cancer patients. The incidence of cancer-related anemia is associated with gender, age, characteristics of tumor, chemotherapy, and radiotherapy. Being one of the most important factors in the Quality of Life (QOL) of cancer patients, anemia reduces the QOL by inducing tissue hypoxia. Degree of anemia is associated with the efficacy of chemotherapy, sensitivity of chemotherapy agents, and resistance of tumor cells to chemotherapy agents. Thus, the prognosis of patients with cancer-related anemia undergoing chemotherapy is poor, as compared with those without anemia. In addition, the reduced hemoglobin level decreases the sensitivity of tumor cells to radiation therapy, as an independent prognostic factor. Numerous factors are involved in the pathogenesis of cancer-related anemia, such as tumor itself, treatments and nutrition. The use of recombinant human erythropoietin is becoming a new standard of care for cancer

patients. Various well-controlled studies show that the use of erythropoietin (EPO) increases the hemoglobin level, thereby decreases the need for frequent transfusions and improves the tumour responses, cancer-free survival and quality-of-life parameters for cancer patients. To better understand the cancer-related anemia, numerous clinical trials on Traditional Chinese Medicine (TCM) treatment of cancer-related anemia have been conducted, showing that Chinese Medicine is of good efficacy in treatment of cancer-related anemia.

Keywords cancer; anemia; integrated TCM and Western medicine

0 引言

肿瘤相关性贫血(Cancer-related Anemia)是指由于肿瘤本身或由于抗肿瘤治疗(诸如放疗、化疗)引起的一类贫血, 是恶性肿瘤常见的并发症。贫血不仅影响患者生活质量, 而且研究表明贫血是肿瘤患者的独立预后因素^[1]。目前, 肿瘤相关性贫血越来越受到临床的广泛关注。因此, 深入了解肿瘤相关性贫血的发生率、发病机制、临床影响、治疗等方面, 对临床肿瘤综合治疗具有重要意义。

1 肿瘤相关性贫血的发生率

肿瘤相关性贫血的发生率及严重程度与患者的性别、年龄、肿瘤类型、分期、化疗方案及药物剂量、放疗, 以及是否发生感染等因素有关。Weiss 等^[2]报道, 77%的老年男性癌症患者和 68%的老年女性癌症患者发生贫血。欧洲癌症贫血调查(European Cancer Anemia Survey, ECAS) 研究对 15 367 例欧

收稿日期: 2009-08-06

作者简介: 陶丹, 研究方向为中西医结合防治肿瘤, 电子信箱: tao-dan@126.com; 李利亚 (通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: M160100303M), 主任医师, 研究方向为中西医结合防治肿瘤, 电子信箱: li.liya2007@163.com

洲肿瘤患者进行了研究,以血红蛋白 $<12\text{ g/dL}$ 为诊断标准。在各种实体瘤中,妇科肿瘤贫血的发生率最高,为81%;其次为肺癌77%;其他肿瘤类型贫血的发生率分别为:淋巴瘤/骨髓瘤73%,胃肠系统肿瘤61%,乳腺癌62%,泌尿生殖系统肿瘤51%^[3]。Campos^[4]报道不同化疗药物治疗卵巢癌后贫血的发生率也不同,如紫杉醇引起1~2级贫血为18%~19%,3~4级为6%~64%;多西紫杉醇引起1~2级贫血为58%~87%,3~4级为27%~42%;卡铂或顺铂引起1~2级贫血为8%~68%,3~4级为1%~26%;环磷酰胺与卡铂或顺铂联合治疗引起1~2级贫血为32%~98%,3~4级为2%~42%。Dalton等^[5]对28个肿瘤中心接受化疗的2821例肿瘤患者进行调查,其贫血发生率由化疗后第1周期的17%升至第6周期的35%,可见肿瘤相关性贫血程度随化疗周期增加而加重。同样放疗也可引起肿瘤相关性贫血的发生。Harrison等^[6]报道接受放疗后的结直肠癌、肺癌和头颈部癌的贫血发生率分别为67%、63%和82%。

2 肿瘤相关性贫血的临床影响分析

2.1 贫血对患者生活质量的影响

贫血可引起组织缺氧,导致肿瘤患者出现心悸、胸闷、头痛、头晕、倦怠、晕厥、食欲不振、恶心、腹部不适等,严重者可发生心功能不全,使患者生活质量(Quality of Life, QOL)降低。其中,疲劳感是肿瘤相关性贫血患者最常见的主诉,是影响肿瘤患者QOL的重要因素。Crawford等^[7]研究了肿瘤患者抗贫血治疗后贫血改善效果与QOL改善程度之间的关系,发现高血红蛋白水平与高生活质量评分是存在相关性的。血红蛋白较治疗前基线水平上升超过 20 g/L 的患者,生活质量的改善具有统计学意义。而血红蛋白维持在 $110\sim 130\text{ g/L}$ 的患者的QOL受益最为明显。这些研究结果说明,改善肿瘤患者的贫血状态对于提高患者的生活质量是有意义的。

2.2 贫血对化疗的影响

肿瘤相关性贫血不但会明显影响到患者的生存质量,而且在不同程度上会影响到各种抗肿瘤治疗药物的应用及疗效。已有较多研究^[8]显示,血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度与化疗疗效、化疗药物的敏感性和耐药性密切相关,贫血患者常规化疗后预后较差。徐朝久等^[9]采用小鼠实体瘤模型研究了贫血对化疗疗效的影响,结果贫血组的肿瘤生长延缓时间要短于非贫血组(6.3 d:9.3 d),表明贫血导致肿瘤化疗疗效明显降低。魏寿江等^[10]对218例胃癌和271例大肠癌患者的手术新鲜肿瘤标本进行肿瘤细胞的化疗药物敏感性检测,以研究胃癌、大肠癌伴发不同程度贫血时,肿瘤细胞对化疗药物敏感性的差异,结果表明胃肠恶性肿瘤病人随着贫血程度从轻度向重度发展,肿瘤细胞对各化疗药物的敏感性呈逐渐下降趋势。多数重度贫血病例对化疗药物的敏感性极差,甚至不敏感。刘志坤等^[11]通过对56例胃癌组织及20例癌旁正常组织中P-gp、TOPO-II、GST- π 和HIF-1 α 进行检测,发现胃癌患者术后化疗多药耐药与贫血呈正相关,HIF-1 α 可能是贫血导致胃癌患者术后化疗多药耐药的介导因子之一。

2.3 贫血对放疗的影响

贫血对放疗的影响已有许多研究。研究表明,低血红蛋白是放疗患者预后差的独立预后因素^[12]。与非贫血的肿瘤患者相比较,伴有贫血的肿瘤患者因血红蛋白下降,使血液携氧能力减弱,放疗敏感性减弱,显著降低了放射治疗疗效,进而影响肿瘤的局控率及生存率。Pehlivan等^[13]研究了79例术后接受放疗的晚期头颈部肿瘤患者,平均随访52个月,结果发现,术后较术前Hb减少 $<38\text{ g/L}$ 组患者的4年总生存率为61%,而术后较术前Hb减少 $\geq 38\text{ g/L}$ 组患者的4年总生存率仅为16%($P=0.008$)。该研究提示,继发于手术失血的Hb水平降低,可显著影响术后接受放疗患者的总生存率。Henke^[14]研究了60例贫血的头颈部放疗患者,发现Hb $<110\text{ g/L}$ 组比Hb $>110\text{ g/L}$ 组的严重急性皮肤黏膜反应出现少,推测可能是由于血红蛋白下降导致组织氧合差引起正常组织的放射敏感性下降。

3 肿瘤相关性贫血的发病机制

3.1 西医发病机制

3.1.1 肿瘤自身因素

肿瘤自身导致贫血的因素包括肿瘤的类型、分期、部位等特征。胃肠道、膀胱及妇科肿瘤常导致急性或慢性失血,而淋巴细胞白血症或淋巴瘤则常出现自身免疫性溶血。转移瘤或实体瘤细胞浸润骨髓,破坏造血祖细胞,破坏骨髓微环境,释放细胞因子,抑制骨髓的造血作用。肿瘤细胞浸润导致纤维化反应发生,正常的骨髓组织被纤维化和肿瘤细胞所替代,从而影响造血^[15]。

肿瘤细胞与免疫系统之间的复杂反应是肿瘤相关性贫血的重要发病机制。肿瘤患者体内免疫与炎症系统的激活,引起大量细胞因子释放,如干扰素(IFN- γ)、白介素(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等。这些细胞因子常导致:①铁的代谢障碍;②促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)产生减少;③红系祖细胞对EPO的反应性降低;④红细胞寿命变短;⑤红系祖细胞的增殖与分化障碍^[16]。

3.1.2 治疗相关因素

抗肿瘤化疗药的使用常引起贫血的发生。化疗介导的贫血以轻中度贫血的发生为主,且不同的化疗方案导致的贫血发生率亦不相同。Faruk等^[17]研究了癌性贫血与化疗方案的关系,结果显示,用于乳腺癌患者的CAF方案——环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)+阿霉素(adriamycin, ADM)+氟尿嘧啶(flourouracil, 5-Fu)与CMF方案——环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)+甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)+氟尿嘧啶(flourouracil, 5-Fu)之间的贫血发生率无明显差异,而紫杉醇类或长春瑞滨单药化疗的贫血发生率较CAF高($P<0.005$)。含铂化疗方案导致的Hb水平降低较不含铂方案更为显著,且顺铂导致的贫血具有剂量累积效应,随着剂量的增加,Hb水平随之更低。含铂化疗引起的贫血常表现为正常细胞、正色素性贫血。化疗介导贫血的机制是多因素的。其主要机制是:化疗药具有细胞毒性,直接抑制骨髓造血前体细胞增殖与成

熟分化,最终导致贫血的发生。化疗药的肾毒性可导致 EPO 的产生减少和红系祖细胞对 EPO 的反应性降低。Smith 等^[18]研究发现,接受顺铂化疗的肿瘤患者体内的 EPO 水平较低。

放疗同样也是造成肿瘤治疗性贫血的重要因素,能引起贫血发生率升高,贫血程度加重。在一项回顾性研究中,入选了 574 例接受放疗的肿瘤患者,放疗前的贫血患者为 41%,放疗后增至 54%,且以轻中度贫血为主^[19]。Kosmidis 等^[20]分析了 2 002 例肺癌患者,其中单纯放疗患者的贫血发生率为 31.7%,而同步化、放疗患者的贫血发生率达 50.0%。

3.1.3 营养因素

铁、叶酸、维生素 B₁₂ 为造血原料,其缺乏将导致红细胞成熟障碍。胃肠道或泌尿生殖系统的慢性失血及胃肠手术后吸收功能障碍易导致缺铁。消化道肿瘤患者体内内因子生成减少,或内因子抗体产生,或肠道细菌过度繁殖,且胃肠道消化吸收功能下降,均可引起铁、叶酸、维生素 B₁₂ 的缺乏,从而导致营养缺乏性贫血。

3.2 中医病因病机

中医学认为恶性肿瘤始于痰瘀毒邪蕴结于内,但根本源于正气亏虚、阴阳失调、邪毒内侵、阻塞经络、阻滞气血、聚为肿块,本虚标实贯穿于疾病的全过程。肿瘤相关性贫血发生时常出现头晕心悸、神疲乏力、胃纳减退、腰膝软、面色苍白等。中医辨证属“虚劳”、“血枯”、“血虚”等范畴。癌症发展过程中往往表现为癌毒耗伤气血,导致气血不足。同时,手术和化放疗更伤正气,导致脾胃受损,不能受纳水谷,水谷精微不能化生气血,日久血虚造成贫血。正如《景岳全书》所说:“血者水谷之精也。源源而来,生化于脾。”《诸病源候论》亦说:“肾藏精,精者,血之所成也。”脾化后天之精微,肾藏先天之精髓,互为资生,相辅为用。若肾精亏损,则髓海不充,精血不能复生;若脾气虚弱,则水谷不化,气血生化乏源。所以,气血亏虚是肿瘤相关性贫血的本,脾肾亏虚则是其重要病机。

4 肿瘤相关性贫血的治疗

4.1 西医治疗

输血是治疗贫血常用的方法,能快速而有效地升高 Hb 水平。但是输血通常仅适用于严重贫血和有症状的患者(推荐在血红蛋白<80 g/L 时使用),只能暂时性地提高 Hb 水平,而且输血可增加肝炎、艾滋病、梅毒、人 T 淋巴细胞病毒等病原体感染的机会。肿瘤患者的贫血多为慢性轻、中度贫血,输血不适宜这部分患者的贫血治疗。输血的不良反应、输血相关疾病的产生以及输血的费用都限制了其在肿瘤贫血患者治疗中的应用。因此,EPO 使用成为治疗肿瘤相关性贫血主要的治疗方法,其包括重组人促红细胞生成素(Recombinant Human Erythropoietin, rhEPO)和 Darbepoietin- α 。

rhEPO 有两种亚型:epoetin- α 和 epoetin- β 。两种亚型的 rhEPO 有相同的氨基酸结构,epoetin- α 的糖基与天然的促红细胞生成素几乎相同,而 epoetin- β 的唾液酸较少。虽然在结构上略有差异,但两者的临床疗效相似,被应用于肿瘤相关

性贫血的治疗。有研究显示, rhEPO 能提高接受化疗的肿瘤患者的 Hb 水平。Littlewood 等^[21]采用 150 IU/kg TIW(每周给药 3 次)方法,对 375 例接受化疗的实体瘤和非髓系血液系统肿瘤患者进行了随机、双盲、安慰剂对照的抗贫血治疗研究。结果发现, epoetin- α 组的 Hb 水平超过基线水平 2.2 g/dL,较安慰剂组显著升高($P<0.001$)。70.5%的 epoetin- α 治疗组患者的 Hb 水平升高 ≥ 2 g/dL,而安慰剂组仅有 19.1%($P<0.001$)。epoetin- β 采用 150 IU/kg TIW 方法,治疗肿瘤相关性贫血的疗效与 epoetin- α 相似。Österborg 等^[22]对 349 例接受化疗的恶性血液病患者进行了研究,发现 67%的 epoetin- β 治疗组患者的 Hb 水平升高 ≥ 2 g/dL,而安慰剂组仅有 27%($P<0.001$)。

Darbepoietin- α 是新近开发的一种新的红细胞生成刺激蛋白,是在促红细胞生成素分子的基础上改造形成的。与 rhEPO 相比, Darbepoietin- α 在结构上多 8 个唾液酸残基,使其半衰期达 70 h,比 rhEPO 的半衰期长约 3 倍。临床研究显示,每周给药方案能显著提高接受化疗的非骨髓瘤恶性贫血患者的 Hb 水平。Vansteenkiste 等^[23]研究发现,在 Darbepoietin- α 2.25 μ g/kg QW 治疗组中,66%患者的 Hb 水平升高 ≥ 2 g/dL 或 Hb 水平升至 12 g/dL 以上,而安慰剂组仅有 18%($P<0.001$)。Hedenus 等^[24]进行了关于 Darbepoietin- α 治疗淋巴恶性肿瘤的一项随机、双盲、安慰剂对照研究,得出了相似的结果。

恶性肿瘤患者常存在铁代谢紊乱,即功能性缺铁,是限制 rhEPO 疗效的一个重要因素。机体虽然有足够的铁储备,但不能满足红系造血时对铁的需求,形成铁供应与铁需求的不平衡,严重限制了红细胞的生成反应。Auerbach 等^[25]对 157 例肿瘤化疗引起的贫血患者给予 epoetin- α 40 000 IU 每周一次皮下注射。结果显示,不给予铁剂的患者有效率为 25%,口服铁剂患者为 36%,静脉补铁者为 68%,提示 rhEpo 联合静脉补铁能使 Hb 水平得到更有效的提高。

4.2 中医治疗

张学民等^[26]自拟中药健脾补肾方治疗 35 例肿瘤相关性贫血患者,方用黄芪 30 g,党参 15 g,白术 12 g,熟地 12 g,当归 12 g,阿胶 9 g,女贞子 10 g,旱莲草 10 g,枸杞子 15 g,何首乌 15 g,山茱萸 12 g,菟丝子 15 g 等。治疗总有效率达 88.5%,明显改善临床症状,且 Hb、RBC 显著升高。胡欣^[27]将 51 例肿瘤相关性贫血患者随机分为治疗组和观察组,治疗组口服补血汤,药用:生黄芪 50 g,鸡血藤 20 g,党参 15 g,山药 30 g,生地 15 g,熟地 15 g,枸杞子 15 g,女贞子 25 g,白术 20 g,茯苓 30 g,补骨脂 15 g,菟丝子 10 g,骨碎补 15 g,炙甘草 15 g。结果显示,治疗组口服补血汤后 Hb 及 RBC 在第 2 和第 4 周明显升高,平均值与对照组相比具有显著差异($P<0.01$)。可以看出,根据中医理论辨证施治,用益气养血、健脾益肾为主的中药方剂治疗癌性贫血有较好的效果。

4.3 中西医结合治疗

已有文献提示,中西医结合治疗癌性贫血已取得一定的疗效。程辉等^[28]观察生血宁联合 rhEPO 治疗癌性贫血的临床疗效并与单纯使用 rhEPO 治疗肿瘤性贫血临床疗效进行了



对比。结果发现, rhEPO 联合生血宁治疗组的 Hb、RBC、Hct 以及对患者 QOL 的改善明显优于单纯使用 rhEPO 的患者。陆崇等^[29]将 55 例气血两虚型恶性肿瘤化疗后贫血患者随机分为研究组和对照组, 研究组给予补肾健脾方联合常规剂量 rhEPO, 对照组仅给予常规剂量 rhEPO。研究组与对照组患者治疗后, Hb、QOL 与治疗前相比均有上升, 研究组的有效率的 69.23%, 对照组为 41.38%, 两组疗效具有统计学差异 ($P=0.04$)。在神疲气短、头晕眼花、纳呆消瘦等症状改善方面, 研究组较对照组更有优势, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

5 结论

虽然肿瘤患者的贫血多以轻、中度为主, 但是越来越多的证据表明, 贫血对肿瘤患者的生存期和生活质量具有负面影响。纠正这种贫血状态, 不仅能够改善肿瘤患者的生活质量, 而且可能会增加放化疗的敏感性。EPO 是目前治疗肿瘤相关性贫血的主要药物, 能有效提高患者的 Hb 水平。随着中医对肿瘤相关性贫血研究的深入, 中医药可能成为肿瘤相关性贫血的又一有效治疗方法。

参考文献 (References)

- [1] Caro J J, Salas M, Ward A, *et al.* Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systemic, qualitative review [J]. *Cancer*, 2001, 91: 2214-2221.
- [2] Weiss G, Goodnough L T. Anemia of chronic disease[J]. *New Engl J Med*, 2005, 352(10): 1011-1023.
- [3] 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.
- [4] Campos S. The impact of anemia and its treatment on patients with gynecologic malignancies[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(3): 7-12.
- [5] Dalton J D, Bailey N P, Barrent-Lee P J, *et al.* Multicenter UK audit of anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy [J]. *Proc ASCO*, 1998, 17(3): 418.
- [6] Harrison L B, Shasha D, White C, *et al.* Radiotherapy-associated anemia: The scope of the problem[J]. *Oncologist*, 2005(S2): 1-7.
- [7] Crawford J, Cella D, Cleland C S, *et al.* Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy [J]. *Cancer*, 2002, 95(4): 888-895.
- [8] Khan F A, Shukla A N, Joshi S C. Anaemia and cancer treatment: A conceptual change[J]. *Singapore Med J*, 2008, 49(10): 759-764.
- [9] 徐朝久, 张灿珍, 胡智兴, 等. 贫血对肿瘤化疗疗效影响的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3): 200-203.
Xu Chaojiu, Zhang Canzhen, Hu Zhixing, *et al.* *Chinese Clinical Oncology*, 2003, 8(3): 200-203.
- [10] 魏寿江, 王崇树, 赵国刚, 等. 贫血对胃肠肿瘤化疗药物敏感性的影响[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(6): 369-370.
Wei Shoujiang, Wang Chongshu, Zhao Guogang, *et al.* *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2005, 25(6): 369-370.
- [11] 刘志坤, 黄雄, 谢文彪. 贫血对胃癌患者术后化疗耐药的影响 [J]. 社区医学杂志, 2007, 5(2): 17-20.
Liu Zhikun, Huang Xiong, Xie Wenbiao. *Journal of Community Medicine*, 2007, 5(2): 17-20.
- [12] Frommhold H, Guttenberger R, Henke M. The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy: The Freiburg experience[J]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 1998, 174(S4): 31-34.
- [13] Pehlivan B, Zouhair A, Luthi F, *et al.* Decrease in hemoglobin levels following surgery influences the outcome in head and neck cancer patients treated with accelerated postoperative radiotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(5): 1331-1336.
- [14] Henke M, Bechtold C, Momm F, *et al.* Blood hemoglobin level may affect radiosensitivity preliminary result on acutely reacting normal tissues[J]. *Int J Radiat Oncol Phys*, 2000, 48(2): 339-345.
- [15] Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, *et al.* Anaemia in cancer: Pathophysiology and treatment[J]. *Cancer Treat Rev*, 2000, 26: 303-311.
- [16] Nairz M, Weiss G. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: From anemia to hemochromatosis[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2006, 118 (15-16): 442-462.
- [17] Faruk T, Yesim E, Mert B, *et al.* Anemia in oncology practice: Relation to diseases and their therapies[J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(4): 371-379.
- [18] Smith R E J. Erythropoietic agents in the management of cancer patients. Part 1: Anemia, quality of life, and possible effects on survival [J]. *J Support Oncol*, 2003, 1(4): 249-259.
- [19] Harrison L, Shasha D, Shiaoova L, *et al.* Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(S8): 54-59.
- [20] Kosmidis P, Krzakowski M. Anemia profiles in patients with lung cancer: What have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)[J]. *Lung Cancer*, 2005, 50(3): 401-412.
- [21] Littlewood T J, Bajetta E, Nortier J W, *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]. *Clin Oncol*, 2001, 19: 2865-2874.
- [22] Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 2486-2494.
- [23] Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, *et al.* Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy [J]. *Natl Cancer Inst*, 2002, 94: 1211-1220.
- [24] Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, *et al.* Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Br J Haematol*, 2003, 122: 394-403.
- [25] Auerbach M, Ballard H, Trout J R, *et al.* Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(7): 1301-1307.
- [26] 张学民, 钱钢, 陈洁. 自拟健脾补肾方治疗肿瘤相关性贫血疗效观察 [J]. 江西中医药, 2007, 38(292): 25-26.
Zhang Xuemin, Qian Gang, Chen Jie. *Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2007, 38(292): 25-26.
- [27] 胡欣. 自拟补血汤治疗肿瘤相关性贫血的体会 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(6): 777-778.
Hu Xin. *Liaoning J of Trad Chin Med*, 2007, 34(6): 777-778.
- [28] 程辉, 余丹, 张婷. ruEPO 联合生血宁治疗肿瘤性贫血的临床研究[J]. 临床杂志, 2007, 14(19): 8-10.
Cheng Hui, Yu Dan, Zhang Ting. *Clinical Journal*, 2007, 14(19): 8-10.
- [29] 陆崇, 刘魁凤, 曾小烈. 补肾健脾化痰法增强 rHuEPO 治疗肿瘤化疗后贫血疗效研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(12): 1853-1855.
Lu Chong, Liu Kuifeng, Zeng Xiaolie. *Prog Mod Biom*, 2007, 7(12): 1853-1855.

(责任编辑 李慧政)