·标准与规范·

中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识（2023 版）

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
通信作者：冯继锋，江苏省肿瘤医院/南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科，南京 210006，Email：jifeng_feng@163.com；史艳侠，中山大学肿瘤防治中心，广州 510060，Email：shiyx@sysucc.org.cn；沈波，江苏省肿瘤医院/南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科，南京 210006，Email：shenbo987@126.com

【摘要】 肿瘤药物相关血小板减少（CTIT）为抗肿瘤药物治疗常见的不良反应，其发生率与肿瘤类型、治疗方案及治疗周期等有关。CTIT 可导致出血、药物剂量强度降低及治疗时间延迟，严重时甚至需要输注血小板，最终影响治疗方案按计划实施、增加治疗费用、降低抗肿瘤疗效和生存质量，导致不良预后。CTIT 的治疗应首先明确病因，评估出血风险，再根据病因及血小板减少的严重程度采取相应的治疗策略。主要治疗措施包括输注血小板、应用各类促血小板生成药物，以及减少血小板破坏的治疗。其中，促血小板生成的药物主要指促血小板生长因子，包括重组人血小板生成素（rhTPO）、重组人白细胞介素-11（rhIL-11）和血小板生成素受体激动剂（TPO-RAs）等。中医中药在提升血小板方面也有一定的辅助作用。此外，对高危患者进行Ⅱ级预防有助于降低 CTIT 的发生率和严重程度。本共识旨在为中国肿瘤科医生提供更合理的 CTIT 诊疗方案，降低患者因肿瘤治疗所致血小板减少相关出血风险，提高患者生存质量。

【关键词】 血小板减少；　肿瘤药物相关血小板减少；　重组人白细胞介素 11；　重组人血小板生成素；　血小板生成素受体激动剂

Consensus on the clinical diagnosis, treatment and prevention of cancer treatment-induced thrombocytopenia in China (2023 edition)

Society of Chemotherapy, China Anti-Cancer Association; Committee of Neoplastic Supportive-Care, China Anti-Cancer Association
Corresponding authors: Feng Jifeng, Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital & the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China, Email: jifeng_feng@163. com; Shi Yanxia, Sun yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China, Email: shiyx@sysucc. org. cn; Shen Bo, Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital & the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China, Email: shenbo987@126.com

【Abstract】 Cancer treatment-induced thrombocytopenia (CTIT) is a common adverse event during anti-tumor treatment, of which incidence is related to tumor classification, regimens, course of chemotherapy, etc. CTIT may result in a series of events including bleeding, dose intensity reduction, chemotherapy delay, and in severe cases, even the need for platelet transfusion, ultimately affecting the implementation of treatment plan, increasing the cost of treatment, reducing treatment effect and quality of life, and leading to a poor prognosis. The treatment of CTIT should first identify

DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20230409-00575
收稿日期　2023-04-09　　**本文编辑**　霍永丰
引用本文：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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230409-00575.

the cause, assess the risk of bleeding, and then adopt treatment strategies according to the cause and severity of CTIT. The main treatments of CTIT include platelet transfusion, application of various types of platelet-producing drugs, and measures to reduce the additional loss of platelets. Among them, platelet-producing drugs mainly refer to platelet-stimulating factors, including recombinant human thrombopoietin (rhTPO), recombinant human interleukin 11(rhIL-11), and thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). In addition, traditional Chinese medicine also has some assistance in raising platelets. Pharmacological prophylaxis in high-risk patients may help reduce the incidence and severity of CTIT. This consensus aims to support Chinese oncologists in the diagnosis and treatment of CTIT in China, reduce the risk of bleeding and improve the quality of life of patients.

【Key words】 Thrombocytopenia; Cancer treatment-induced thrombocytopenia; Recombinant human interleukin 11; Recombinant human thrombopoietin; Thrombopoietin receptor agonists

肿瘤药物相关血小板减少（cancer treatment-induced thrombocytopenia，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%[1]。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。

2019年中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会和肿瘤支持治疗专业委员会首次联合发布了《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识（2019版）》（2019版共识）[2]。时隔3年余，随着抗肿瘤和升血小板治疗新药的不断涌现，药物可及性的逐步提高，该共识已不能完全满足我国现阶段CTIT防治的需求。因此，中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会和肿瘤支持治疗专业委员会组织国内权威专家对2019版共识进行了更新，并纳入了免疫治疗相关血小板减少症（immune checkpoint inhibitors-induced thrombocytopenia，ICIIT）和靶向治疗药物相关血小板减少（targeted therapy-induced thrombocytopenia，TTIT）等临床迫切需要的诊疗共识，以期为临床医生继续提供更符合当前中国国情、科学、规范的CTIT防治的指导意见，更好地规范临床实践，满足临床需求。

一、本共识制订方法学

本共识以2019版共识为基础，结合国内外最新循证医学证据及国内临床实践，由专家组成员经过数轮会议讨论和共同修改，最终确定了共识推荐内容。通过PubMed数据库、Web of Science、中国知网、万方等数据库进行文献检索，检索关键词包括：thrombocytopenia、immune checkpoint inhibitors、chemotherapy-induced thrombocytopenia、targeted therapy、免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）导致血小板减少、肿瘤化疗导致血小板减少、靶向药物导致血小板减少、重组人白细胞介素11（recombinant human interleukin 11，rhIL-11）、重组人血小板生成素（recombinant human thrombopoietin，rhTPO）、血小板生成素受体激动剂（thrombopoietin receptor agonists，TPO-RAs）。检索时间自数据建库至2022年12月。检索文章类型：Ⅰ~Ⅲ期临床试验、随机对照试验、荟萃分析、系统综述等。共检索到文献108篇，共识专家组成员审核所有数据，最终确定符合条件的文献67篇。基于证据级别和专家意见形成以下共识，并对推荐级别根据循证医学级别和专家意见进行了分类推荐（表1）。

表1 本共识推荐级别及其代表意义

推荐级别	意义
1类	基于高级别临床证据，专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床证据，专家意见高度一致；或基于高级别证据，专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床证据，专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床证据，专家意见明显分歧

二、CTIT的定义

CTIT是指抗肿瘤治疗药物导致的外周血中血小板计数低于100×10^9/L[3]，包括化疗药物相关血小板减少（chemotherapy-induced thrombocytopenia，CIT）、ICIIT以及TTIT。

三、CTIT的流行病学

CTIT发生率由于其定义及纳入标准不同，并且和治疗药物种类、联合治疗及肿瘤类型有关，导致各文献报道差异较大。既往文献报道CIT的比例约为21%，3/4级以上发生率约3%[1,4]。一项15 521例实体瘤化疗患者的回顾性分析显示，CIT

发生率为12.8%，3级为4.2%，4级为1.9%[5]。血液系统肿瘤患者CIT发生率更高（28%），3级16.3%，4级12.4%[4]。另一项包含43 995例患者的回顾性研究显示，3级和4级CIT的发生率分别为4.3%和3.4%，在接受含吉西他滨和铂类方案的患者中，3级和4级CIT的发生率更高[4]。血小板计数首次下降的中位时间为化疗后1~2周，部分药物引起的CIT也可发生在化疗后2周[5]。大多数CIT患者同时会合并出现其他血细胞减少，单纯血小板减少发生率在血小板减少症实体瘤患者中约为17.7%[5]。

ICIs及细胞免疫治疗所导致的ICIIT已有不少报道。ICIIT的发生率虽然显著低于CTIT，但严重时仍可导致出血，甚至危及生命，部分患者可出现持久反复的严重血小板减少。在一项涉及125项临床试验和20 128例患者的荟萃分析中，ICIIT的发生率为1.16%，其中有82例患者出现ICIIT相关性死亡（0.45%）[6]，因此应该引起重视。另一项荟萃分析显示，单独使用程序性细胞死亡受体1及其配体1（PD-1/PD-L1）抑制剂，血小板减少的发生率为0.2%[7]，当与其他治疗联合时，ICIIT血小板减少的发生率显著升高至6%~6.8%[7-9]。其发生时间多在用药后12周之内，中位发生时间约41 d[10-11]，但也可能发生在任何时间，甚至在停止治疗后。

最常引起血小板减少的靶向药物有聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）抑制剂、表皮生长因子受体（EGFR）抑制剂、CDK4/6抑制剂等。PARP抑制剂引起血小板减少发生率为14%~61%，3/4级血小板减少发生率为1%~34%[12]。靶向药物联合化疗常导致血小板减少的风险增加。贝伐珠单抗联合奥希替尼导致的所有级别和≥3级血小板减少的发生率分别为31.6%和7.9%，均高于奥希替尼单药导致血小板减少的发生率（11%）[13-14]。近年来，抗体偶联药物（antibody-drug conjugates，ADC）不断涌现，由此导致的血小板减少也备受临床关注。一项纳入29项研究、涉及6 188例使用恩美曲妥珠单抗治疗的患者的荟萃分析显示：恩美曲妥珠单抗导致的血小板减少的总发生率为20%~32.2%，3/4级血小板减少的发生率5%~11.9%[15]。不同人种之间血小板减少的发生率也有所差异，亚裔患者和非亚裔患者的血小板减少的总体发生率分别为39%和29%；3/4级血小板减少的发生率在亚裔患者中为20%，而在非亚裔患者中为2%[15]。

四、CTIT的发生机制

CTIT的发生机制主要包含三个方面，分别是血小板生成减少、血小板破坏增加以及血小板分布异常。（1）血小板生成减少：抗肿瘤药物可对血小板生成的各个环节产生影响，包括抑制造血干细胞和巨核系祖细胞增殖，减少巨核细胞产生，抑制巨核细胞生成和血小板释放等，最终导致血小板减少[16]。（2）血小板破坏增加：抗肿瘤药物可导致药源性的免疫性血小板减少症。既往报道发现奥沙利铂可诱导抗血小板抗体产生，从而导致免疫性血小板减少症[17]。临床上主要表现为突发的、孤立的血小板下降，多于奥沙利铂累积剂量>850 mg/m^{2}后发生。（3）血小板分布异常：部分化疗药物可导致肝窦内皮细胞损伤并脱落，从而阻塞肝窦并引起门脉高压和脾功能亢进，使血小板在脾内滞留和破坏增加，导致外周血血小板计数下降。此类情况多表现为血小板计数持续下降，合并脾肿大和门脉高压相关并发症[18]。丝裂霉素-C和吉西他滨偶见诱发内皮损伤，导致血栓性微血管病，主要表现为肾衰竭和血小板减少症，也被称为化疗相关性溶血性尿毒综合征[19-20]。

ICIs可引起免疫性血小板减少（idiopathic thrombocytopenic purpura，ITP）和血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenic purpura，TTP）[21-23]。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：在接受细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（CTLA-4）或PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者中，免疫治疗可使耗竭CD4$^+$辅助T细胞、CD8$^+$细胞毒性T细胞再次激活，导致造血干细胞受损[24]。（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[25-26]。（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[23]。（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[27]。

不同靶向药物引起的血小板减少的机制不同。一般认为ADC类药物导致血小板减少的主要机制与细胞毒化疗药物相似。如恩美曲妥珠单抗通过Fc受体介导的内化作用进入巨核细胞前体细胞内，释放细胞毒成分DM1，影响巨核细胞的分化成

熟，从而抑制血小板的分化，但不影响成熟血小板的功能[28-29]。PARP1在巨核细胞谱系中表达，并参与血小板形成过程，因此PARP抑制剂可通过抑制PARP1减少血小板形成[30]。

五、容易导致CTIT的药物

容易导致CTIT的化疗药物包括吉西他滨、拓扑替康、替莫唑胺[31]等。联合化疗方案较单药化疗更易出现CTIT。在多药联合方案中，GP（吉西他滨、顺铂/卡铂）、EP（依托泊苷、顺铂）、CODOX-M/IVAC、GEMOX、ICE、MAID等方案发生CTIT的风险较高。血小板减少通常从化疗后5 d左右开始，第7~14天达到最低值，之后逐渐上升，第28~35天血小板计数恢复至基线值。其最低点出现的时间和降低的幅度与化疗药物、剂量、是否联合用药以及患者的个体差异和化疗次数有关。CTIT发生率和严重程度通常随着累积治疗剂量和疗程数的增加而逐渐增加。

靶向治疗药物中容易引起CTIT的药物有替伊莫单抗、恩美曲妥珠单抗、硼替佐米、培唑帕尼、舒尼替尼、尼拉帕利[32]等。ICIs可导致少见但较严重的ICIIT[33]。CTLA4单克隆抗体导致ICIIT的报道多于PD-1/PDL-1单抗。此外，CAR-T治疗引起的血小板减少也引起广泛的关注。

目前尚无统一标准来定义轻、中、重度血小板减少药物，表2中列出的是部分出现3~4级血小板减少发生率>10%的药物和方案。

六、CTIT的诊断及风险评估

1.CTIT的诊断[34]：CTIT的临床诊断标准包含下述要点：（1）外周血血小板计数<100×10^9/L；（2）有应用某种可能引起血小板减少的化疗药物、靶向或免疫药物治疗史；（3）排除了其他可导致血小板减少的原因，特别是患者本身基础疾病及合并症，如再生障碍性贫血、急性白血病、放射病、免疫性血小板减少症、肿瘤侵犯骨髓和脾功能亢进等；（4）未使用可能引起血小板减少的其他药物，如磺胺类药物等；（5）排除由于检测样本抗凝剂乙二胺四乙酸（ethylenediaminetetraacetic acid，EDTA）所致的假性血小板减少；（6）患者伴或不伴出血倾向，如皮肤瘀点、红斑或鼻衄，甚至内脏出血；（7）再次使用该药物后血小板减少症再现。

若接受化疗联合免疫治疗的患者出现血小板减少症，对常规治疗效果不佳时，应进一步鉴别ICIIT还是CTIT导致的血小板减少。检测血小板相关IgG抗体滴度有助于鉴别诊断。

CTIT的鉴别诊断包括：弥漫性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）、脾功能亢进、原发免疫性血小板减少症、TTP、放疗导致的骨髓抑制，EDTA相关假性血小板减少症，肿瘤的骨髓侵犯，血液系统疾病，溶血，失血，其他药物所致等。除了血常规、外周血涂片、凝血常规、生化

表2　常见肿瘤药物相关血小板减少（CTIT）发生率及其3/4级占比举例

药物分类	方案药物名称	肿瘤	发生率（%）	3/4级
靶向药	替伊莫单抗	NHL		61%~100%
	尼拉帕利	卵巢癌	66	39%
	硼替佐米	骨髓瘤	43	31%
ADC类药物	恩美曲妥珠单抗	乳腺癌	28	12.9%
化疗药物	ICE	NHL		29.4%，35%
	CODOX-M/IVAC	Burkitt淋巴瘤	71	68%
	拓扑替康	SCLC		38.6%
	拓扑替康+顺铂	SCLC		38%~50%
	吉西他滨+顺铂/卡铂	NSCLC，CUP，SCLC	68	21.2%~56%
	替莫唑胺	脑胶质瘤	21.5	11%
	吉西他滨+奥沙利铂	胰腺癌		11%
	MAID	肉瘤		34%~79%
	培美曲塞+卡铂	NSCLC	23.3	24%
	依托泊苷+顺铂	SCLC		20%
	吉西他滨	胰腺癌		13%
	奥沙利铂+S-1	胃癌		13%

注：ADC为抗体偶联药物；ICE为异环磷酰胺、卡铂和足叶乙甙方案；CODOX-M/IVAC为环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、甲氨蝶呤、依托泊苷、异环磷酰胺、阿糖胞苷方案；MAID为美司钠、阿霉素、异环磷酰胺、氮烯咪胺方案；S-1为氟尿嘧啶衍生物；NHL为非霍奇金淋巴瘤；SCLC为小细胞肺癌；NSCLC为非小细胞肺癌；CUP为原发灶不明肿瘤

常规等常规检查外，必要时还需要根据患者具体情况选择进行骨髓穿刺、自身抗体、血小板抗体等进行鉴别。若怀疑 TTP 应立即请血液科会诊协助治疗。

2.CTIT 的分级：CTIT 分级参照常见不良反应术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Event，CTCAE）5.0 版（2017 年 11 月）中血小板计数减少的分级标准，见表 3。

表 3　肿瘤药物相关血小板减少（CTIT）分级标准

级别	血小板计数（$\times10^9$/L）
1 级	<LLN~75
2 级	<75~50
3 级	<50~25
4 级	<25
5 级	血小板减少相关死亡

注：LLN 为正常值下限

3.CTIT 的危险因素：CTIT 发生的相关风险因素主要包括以下方面：（1）患者自身因素：体力状态差、重度营养不良、合并疾病（肝硬化、脾功能亢进、自身免疫性疾病等）、既往有出血病史、基线血小板水平较低等；（2）肿瘤因素：血液系统肿瘤、实体肿瘤骨髓浸润、肿瘤相关性脾功能亢进、肿瘤诱导的 DIC、副肿瘤综合征等；由于 TPO 主要在肝脏合成，肝转移或淋巴造血系统的肝脏侵犯可以导致 TPO 合成相对不足，导致更容易发生 CTIT[35]；（3）治疗相关因素：化疗（联合化疗、累积化疗周期数）、分子靶向治疗、免疫治疗、合并放疗等。

七、CTIT 的治疗

（一）治疗目标

CTIT 的治疗目标为：（1）降低血小板减少所导致的出血风险；（2）提高血小板最低值，缩短血小板减少的持续时间；（3）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。

（二）治疗前评估

1.病因评估：血小板减少的病因评估是治疗的第一步。如前所述，导致血小板减少的原因有很多，包括生成减少、破坏增加及分布异常。部分患者血小板减少症可能由多个因素导致。如在接受免疫联合化疗的患者治疗中，CTIT 既有可能是化疗引起也有可能是 ICIs 导致。血液系统肿瘤或实体瘤骨髓侵犯的患者骨髓造血功能较差导致治疗耐受性差，实施有效的抗肿瘤治疗才有可能从根本祛除病因。

2.出血风险程度评估：在 CTIT 治疗决策中，判断患者的出血风险及程度是选择治疗措施的基础。世界卫生组织（WHO）出血分级标准见表 4。

表 4　世界卫生组织（WHO）出血分级标准

等级	出血类型
1 级	（1）稀疏、散在分布的皮肤瘀点、瘀斑；（2）鼻衄或口咽出血持续时间<30 min
2 级	（1）消化道、呼吸道、肌肉骨骼或软组织出血，未引起血流动力学紊乱，在 24 h 内不需要输注红细胞鼻衄或口咽出血持续时间>30 min；（2）有症状的口腔黏膜血泡；（3）弥散分布的皮肤瘀点、瘀斑；（4）血尿；（5）侵入性操作或手术部位异常渗血；（6）非月经期的阴道出血；（7）浆膜腔出血；（8）视网膜出血，不伴视野缺损
3 级	（1）需要输注红细胞的出血（尤其是发生在 24 h 内），但未出现血流动力学紊乱；（2）严重的浆膜腔出血；（3）CT 发现的无症状性颅内出血
4 级	（1）视网膜出血伴视野缺损；（2）有症状的非致命性脑出血；（3）有血流动力学紊乱（低血压，收缩压或舒张压降低>30 mmHg）的出血；（4）任何原因引起的致命性出血

注：1 mmHg=0.133 kPa

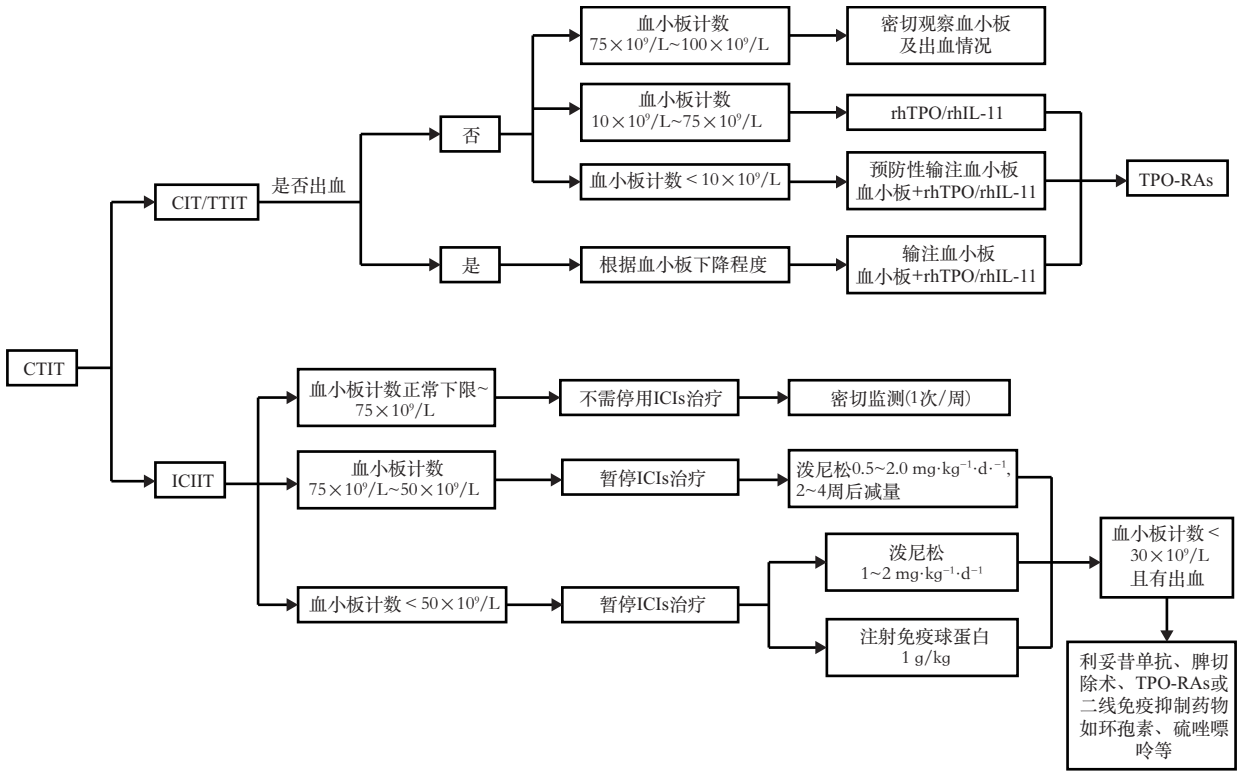
推荐意见 1：抗肿瘤药物治疗后发生血小板减少症患者在接受血小板减少症相关干预前需进行病因及出血风险评估，以便科学选择干预措施，避免不合理用药（推荐级别：1 类）。

（三）治疗措施

首先，应根据血小板减少程度考虑是否停止抗肿瘤治疗。3~4 级的血小板减少应考虑立即停药，而对于部分长期使用抗肿瘤药物的患者，1~2 级的血小板减少同时无出血倾向的患者可在密切观察的基础上继续原方案治疗。当因肿瘤侵犯骨髓导致的严重血小板减少时，如果预计患者可能从抗肿瘤治疗中获益，可在严密观察血小板水平和血小板输注支持下进行个性化的抗肿瘤治疗。

其次，纠正其他可能导致血小板减少的因素，如改善营养不良及体能状况，停止可能导致血小板减少的药物，积极治疗并发症，纠正出凝血功能异常，预防及控制感染等。CTIT 的主要治疗措施包括输注血小板和促血小板生长因子治疗。CTIT 的治疗流程见图 1。

1.输注血小板：输注血小板是纠正重度血小板减少症的最快、最有效的治疗方法，能有效降低大出血的风险和死亡率。当血小板≤10×10^9/L 时，特别是合并高出血风险的实体瘤（如恶性黑色素瘤、膀胱癌、妇科肿瘤和结直肠肿瘤等）或血液系统恶性肿瘤患者，需预防性输注血小板以预防致命性出血[36]。CTIT 合并 WHO 2 级及以上出血症状者推荐立即输注血小板。WHO 1 级活动性出血的患者，尤其是肿瘤存在坏死成分时，即使血小板计数超过



注：CIT为化疗药物相关血小板减少；TTIT为分子靶向治疗药物相关血小板减少；rHTPO为重组人血小板生成素；rHIL-11为重组人白细胞介素-11；TPO-RAs为血小板生成素受体激动剂；ICIIT为免疫检查点抑制剂相关血小板减少；ICIs为免疫检查点抑制剂

图1　肿瘤药物相关血小板减少（CTIT）治疗流程

10×10^9/L，也可给予血小板输注。

需要注意的是，输注的异体血小板消耗迅速，维持期仅3~5 d，因此，CTIT患者常需要多次输注血小板。输注血制品可能增加血液传播的感染性疾病风险，如艾滋病、乙型及丙型肝炎等。输注血小板还可能产生血小板抗体，造成无效输注或输注后免疫反应。如发生无效输注，需进一步排除感染、DIC等非同种免疫因素，并检测血小板抗体。若出现ICIs导致的TTP，血小板输注可能加重血栓形成，应特别慎重。

推荐意见2：血小板计数≤10×10^9/L、CTIT合并发生WHO 2级及以上出血，或WHO 1级出血但有高出血风险的患者推荐输注血小板（推荐级别：1类）。

2. 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。当血小板已经恢复至≥100×10^9/L或血小板较用药前升高50×10^9/L时，建议及时停药。当化疗过程中同时发生白细胞严重减少或出现贫血时，促血小板生长因子可与重组人粒细胞集落刺激因子或重组人红细胞生成素联合应用。

（1）rhTPO：rhTPO是目前国内外最常用的一类促血小板生长因子。在一项纳入了311例受试者的多中心Ⅲ期临床试验中，92例接受化疗后血小板治疗的实体肿瘤患者采用随机交叉自身对照方法，治疗周期于化疗结束后6~24 h皮下注射rhTPO 300 U/kg，每日1次，疗程7~14 d，对照周期化疗不注射rhTPO作为自身对照[37-40]。治疗周期与对照周期化疗后血小板下降的最低值分别为（66±41）×10^9/L和（55±27）×10^9/L（P<0.001），化疗后血小板计数恢复后的最高值分别为（266±126）×10^9/L和（146±56）×10^9/L（P<0.001），化疗后血小板恢复至≥75×10^9/L的中位时间分别为11 d和16 d（P<0.001）。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[37-40]。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。

rhTPO的用药方法：推荐在血小板计数<75×10^9/L时应用。用药剂量为300 U/kg，每日1次，连续用药。使用过程中监测血常规，一般2次/周，特殊患

者可根据情况隔日1次直至达到停药标准[41-42]。

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[43]。少数患者可以出现一过性用药后发热或者出现低滴度（1∶5）抗体，但是未显示其对rhTPO升高血小板作用造成明显影响。过量使用本品可使血小板计数过度增加并诱发血栓形成。此种情况下，应停药并检测血小板计数。在儿童、老年和妊娠人群中未发现预期外的不良反应，但是在<14岁儿童中的不良反应发生率明显高于15~64岁患者（3.4%比1.16%，P<0.05）和≥65岁患者（3.4%比1.24%，P<0.05）[44]。

（2）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[45]。1991年，IL-11基因被克隆，转入大肠杆菌表达成功，rhIL-11被成功合成并且进入临床试验阶段。1997年，美国食品药品监督管理局（FDA）正式批准rhIL-11上市，用于CTIT的治疗和预防。2003年，中国食品药品监督管理总局（CFDA）批准了国产rhIL-11上市，用于实体瘤、非髓性白血病化疗后CTIT的二级预防和治疗[16]。2008年中国首个rhIL-11类似药上市。

rhIL-11以及rhIL-11（I）可降低CTIT的严重程度，缩短CTIT的病程，减少血小板的输注[46]。在剂量密集的乳腺癌化疗AC方案中，rhIL-11显著降低在意向性分析（ITT）人群中血小板输注需求（从59%降至32%）（P=0.04）[47]。rhIL-11（I）治疗CTIT的Ⅱ期研究中，采用自身对照交叉设计的方法，91例患者接受2周期化疗，第一个周期（对照周期）患者仅接受化疗，第二个周期（治疗周期）患者化疗后每天皮下注射1次rhIL-11（I）（40 μg·kg^{-1}·d^{-1}），连续10 d或以上，直至血小板计数≥300×10^9/L[48]。结果显示治疗组血小板计数恢复正常时间为中位5.5 d，较对照组中位9 d显著缩短（P=0.00）。总血小板输注次数在治疗周期为1次，而对照周期为10次（P=0.01）。也有研究显示低剂量rhIL-11（7.5 μg·kg^{-1}·d^{-1}）与常规剂量rhIL-11（25 μg·kg^{-1}·d^{-1}）的升血小板作用相似，但是不良反应明显降低（32.9%比51.3%）[47, 49]。

rhIL-11的常规推荐剂量为25~50 μg/kg，皮下注射，1次/d，连用7~10 d直至达到停药标准。rhIL-11（I）的推荐剂量和用法同rhIL-11。rhIL-11以及rhIL-11（I）的大部分不良反应均为轻至中度，且停药后能迅速消退。主要包括水肿、头痛、发热、心悸、心动过速、心房颤动、恶心呕吐、眩晕、失眠、呼吸困难、皮疹、结膜充血，偶见用药后一过性视力模糊。罕见的严重不良反应有过敏反应、毛细血管渗漏综合征、急性心力衰竭等[50-51]。因此合并器质性心脏基础疾病尤其是心房颤动、心房扑动、充血性心力衰竭患者应慎用。使用本品期间应严密观察毛细血管渗漏综合征相关症状和体征，如出现尿量减少、体重快速增加、水肿、呼吸困难、血压降低、颈静脉充盈、肺水肿、胸腹腔积液等情况，应停药并采取适当的处置措施。每日监测患者体重和液体出入量，不建议常规使用利尿剂。如在开始治疗3 d内体重增加≥2 kg，提示已存在水钠潴留，即隐性水肿，可给予保钾排钠利尿剂进行治疗，并且监测电解质平衡。

rhIL-11主要通过肾脏排泄。严重肾功能受损患者和肌酐清除率（Clcr）<30 ml/min者，需减少剂量至25 μg/kg。发生心房颤动时需要及时寻找和纠正诱因及病因、控制心室率、恢复窦性心律及预防血栓栓塞并发症。

（3）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。Soff等[52]报道了一项Ⅱ期随机对照前瞻性试验，比较罗米司亭和观察组在实体瘤CTIT患者中的疗效，因罗米司亭较观察组显著提高治疗3周内血小板恢复比例（93%比12.5%），导致其方案修正，所有观察组均交叉入罗米司亭治疗组，并在后续化疗中继续接受罗米司亭预防CTIT发生。在28例接受相同化疗的患者中，有19例患者在入组前化疗减量，但是在之后罗米司亭的治疗周期中，11（58%）例患者接受了原方案全剂量或者增加剂量的化疗。该研究显示罗米司亭可治疗及预防CTIT并降低因CTIT导致的剂量强度降低。艾曲泊帕的一项Ⅰ期临床试验结果表明，对接受吉西他滨治疗的实体肿瘤患者，艾曲泊帕对比安慰剂对照组，可减少出现化疗延迟和化疗剂量减少者的比例[53]。阿伐曲泊帕的Ⅲ期前瞻性研究探索了其在非血液系统恶性肿瘤CTIT患者的疗效和安全性，结果显示其未能达到主要终点[54]，但其他多中心、单臂研究显示阿伐曲泊帕可使CTIT患者的血小板计数较基线显著增加，加速实体瘤患者化疗后血小板减少的恢复，且安全性和耐受性良好[55-56]。

2022年美国血液学年会（ASH）大会上公布的一项海曲泊帕治疗CTIT的回顾性研究显示，与单用rhTPO相比，海曲泊帕联合rhTPO可更快且更有效地提升血小板水平。虽然国内外均有研究显示TPO-RAs在CTIT中有一定疗效，临床上可以考虑使用，但TPO-RAs的疗效和治疗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。

推荐意见3：血小板输注是严重CTIT合并或不合并出血患者最有效直接的治疗（推荐级别：1级）。实体瘤CTIT患者推荐在血小板计数<75×10^9/L时应用rhTPO或rhIL-11；对rhTPO或rhIL-11疗效不佳或不耐受的患者，可考虑使用TPO-RAs（推荐级别：2A）。

推荐意见4：CTIT患者接受促血小板生长因子治疗后，需监测血常规，一般2次/周，特殊患者可根据情况隔日1次，当血小板≥100×10^9/L或血小板较用药前升高50×10^9/L时，建议及时停药（推荐级别：2A）。

3.ICIIT的治疗：主要干预方法为停药和使用糖皮质激素。对于ICIs导致的继发性ITP，建议参考成人原发性ITP指南给予相应处理[57]。如果血小板快速反应，糖皮质激素可以在足量应用2~4周后逐渐减量停药。如一线治疗失败，可以考虑使用TPO-RAs、利妥昔单抗、脾切除术或二线免疫抑制药物如环孢素和硫唑嘌呤等。经治疗后，ITP缓解至2级及以上血小板减少的中位时间为4周。

若出现ICIs继发性TTP时，首选血浆置换进行治疗[58]。由于TTP病情凶险，诊断明确或高度怀疑本病时，应即刻开始治疗。其他疗法如糖皮质激素、大剂量静脉注射免疫球蛋白、长春新碱、环孢素A、环磷酰胺、利妥昔单抗等对获得性TTP可能有效。而血小板输注可能加重血栓形成，使用应慎重考虑。

推荐意见5：ICIs继发ITP建议参考《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南（2020年版）》[59]给予相应处理。

4.中医中药治疗血小板减少：肿瘤药物损伤人体正气，临床观察研究和基础动物实验均提示使用中药复方可有效治疗化疗后血小板减少症[60-61]，总有效率（显效+有效）达70.9%，明显高于空白对照组（37.5%）（P<0.05）。目前常用于治疗血小板减少的中药有党参、黄芪、阿胶、鸡血藤、藕节、仙鹤草、骨碎补、花生衣、制何首乌、熟地、当归、枸杞子、女贞子、旱莲草等[62-65]。

CTIT属中医的“脾肾亏虚”“气血不足”“气虚血瘀”等范畴，治疗应以辨证施治为原则：（1）气血两虚证：面色萎黄或苍白，心悸气短，乏力自汗，头晕耳鸣，唇甲色淡，食少纳差，少寐多梦。舌质淡，苔白，脉细弱。治宜补养气血，以八珍汤随症加减[60-61, 66]。

（2）脾胃虚弱证：面色萎黄或无华，体倦乏力，口淡不渴，纳呆食少，脘腹痞闷，大便溏薄。舌质淡，苔白腻，脉细弱。治宜健脾和胃，以陈夏六君子汤或归脾汤随症加减[60-61, 66]。

（3）肝肾阴虚证：头晕耳鸣，口干咽燥，腰膝酸软，夜寐不安，时有齿衄。舌红少津，脉细涩。治宜滋补肝肾，以左归丸随症加减[60-61, 66]。

（4）气虚血瘀证：神疲乏力，痛有定处，饥不欲食，口干而不欲饮，面色晦暗，大便乏力，周身瘀斑、瘀点。舌青紫或有瘀斑，苔薄，脉细涩。治宜补气活血，以补中益气汤合桃红四物汤随症加减[60-61, 66]。

推荐意见6：CTIT患者可在输血及促血小板生长因子治疗基础上，联合中医药辨证施治（推荐级别：2B）。

5.特殊人群血小板减少症的治疗：（1）ICIIT以外的ITP可参照ITP的治疗原则，主要为减少血小板破坏与促进血小板生成。常规一线治疗方案包括糖皮质激素、静脉注射丙种球蛋白；二线治疗方案包括促血小板生成药物（包括rhTPO和TPO-RAs）、利妥昔单抗、脾切除术及其他免疫抑制药物[67]。停止治疗后血小板计数可改善，但急性期可能需要输血。需要注意的是，确诊奥沙利铂相关性ITP的患者不应继续使用奥沙利铂。

（2）血小板分布异常引起的血小板减少症：奥沙利铂等化疗药物可引起肝窦损伤，导致门脉高压和脾功能亢进。此类血小板下降恢复缓慢，通常在治疗停止后2~3年后才可能恢复。当需要快速恢复血小板时，可以尝试脾栓塞治疗。

（3）化疗联合放疗（包括同步放化疗）实体瘤患者同步放化疗后，血小板开始下降时间通常较单纯化疗早，且血小板下降程度更严重。血小板恢复所需时间较单纯化疗更长，应尽早使用升血小板药物，避免严重的CTIT发生。可参照本共识CIT使用rhTPO或rhIL-11的原则进行治疗。

（4）接受有心脏毒性化疗药物的患者：rhTPO和rhIL-11的比较分析显示，rhTPO的不良反应更

少，症状一般较轻微，且不易诱发心脏问题[40]。因此，此类患者使用rhTPO可能具有更好的安全性。

推荐意见7：ITP可参照ITP的治疗原则，主要为减少血小板破坏与促进血小板生成。常规一线治疗方案包括糖皮质激素、静脉注射丙种球蛋白；二线治疗方案包括促血小板生成药物（包括rhTPO和TPO-RAs）、利妥昔单抗、脾切除术及其他免疫抑制药物。合并心血管基础疾病患者，使用rhTPO可能比IL-11有更好的安全性（推荐级别：2B）。

八、CTIT的预防

由于血小板计数通常在化疗1周后才开始下降，内源性TPO水平通过自然反馈上升缓慢，并且通常还需要5~7 d才能观察到血小板升高，起效较慢，在此之前可能已经出现不可控制的血小板降低以及出血风险增加和严重并发症产生。因此，许多专家建议对已经出现过严重CTIT的患者或者高风险人群进行预防。

CTIT的一级预防是指对于容易出现CTIT的药物，在首次进行抗肿瘤药物治疗后即予以升血小板药物进行预防。临床试验结果显示预期在第1次化疗结束后有较大可能出现≥3度血小板减低的患者，应用rhTPO等药物，可提高最低血小板数值幅度，缩短4度血小板持续时间[37]。但一级预防尚缺乏明确的证据，适用人群、时机及最佳给药方式尚未明确。

CTIT的二级预防主要是针对上一个化疗周期发生过≥3度的严重血小板减少的患者以及发生2度血小板减少但同时伴有以下一项出血高风险因素的患者，为保证后续化疗顺利进行，推荐在本周期化疗后1~2 d开始预防性应用促血小板生成药物。其目标是保证化疗按时足量进行，避免化疗减量或延迟。已知血小板最低值出现时间的患者，可在血小板最低值出现的前10~14 d内皮下注射升血小板药物。在既往所进行的血小板生成因子治疗CTIT临床研究中，大多在后续的化疗周期均预防性使用血小板因子的治疗，并取得较未预防组更低的CTIT发生率和血小板输注比例[47-49]。

在一项前瞻性多中心Ⅱ期临床试验中，108例既往化疗后出现严重CTIT的非小细胞肺癌患者被随机分为rhTPO和rhIL-11组，rhTPO组患者在后续化疗周期的第2天、第4天、第6天和第9天预防性给予rhTPO，rhIL-11患者在后续化疗周期的第9天至第15天预防性给予rhIL-11[40]。结果显示两组之间无显著疗效差异，但是在安全性方面rhTPO优于rhIL-11，特别是在心脏毒性方面（P=0.022）。亦有研究显示化疗前和化疗后分别给予1次rhTPO治疗即可显著降低化疗相关的早期血小板减少症的严重程度[68]。但目前更广泛使用的方法是rhTPO 300 U/kg，皮下注射，每日或隔日1次，共7~10 d；rhIL-11推荐剂量为25~50 μg/kg，皮下注射，每日1次，连续7~10 d。

CTIT出血的高风险因素包括[2]：（1）既往有出血史，如消化道溃疡出血、脑出血等，现阶段有手术切口未愈，肿瘤性溃疡等；（2）化疗前血小板计数<75×10^9/L；（3）接受含铂类、吉西他滨、阿糖胞苷以及蒽环类等可能导致严重骨髓抑制的药物，或者其他易导致血小板减少的靶向药物；（4）肿瘤细胞骨髓侵犯；（5）美国东部肿瘤协作组体力状况评分（ECOG PS评分）≥2分；（6）既往接受过放疗，特别是长骨、扁骨（如骨盆、胸骨等）接受过放疗；（7）合并使用其他可能导致血小板减少的药物，如肝素、抗生素等。

严重CTIT经治疗恢复后，应考虑是否降低后续治疗的剂量、频次或更换治疗方案，尤其在接受晚期姑息性治疗的患者中更应认真权衡治疗风险和获益，采取合适的治疗方案以避免严重CTIT的发生。不建议通过调整免疫治疗剂量来减少ICIIT的发生，因为其发生与治疗剂量之间不存在量效关系。

推荐意见8：CTIT一级预防尚缺乏明确的循证支持；二级预防推荐用于上一个化疗周期发生过≥3度血小板减少以及发生2度血小板减少但同时伴有至少一项出血高风险因素的患者，推荐在本周期化疗后1~2 d开始应用促血小板生成药物进行CTIT二级预防（推荐级别：2B）。

综上所述，CTIT为抗肿瘤治疗中常见的不良反应，其发生率和严重程度常与肿瘤类型、治疗方案和治疗周期等有关，出血风险通常与血小板减少症的程度有关。CTIT的治疗应首先明确病因，评估出血风险，再根据病因及CTIT严重程度采取相应的治疗策略，主要治疗措施包括输注血小板以及注射促血小板生长因子。此外，中医中药也有一定辅助作用。进行升血小板药物治疗的同时需密切监测其所带来的不良反应，及时处理，最大限度地保证治疗的安全性和有效性。临床诊疗情况复杂且千差万别，部分患者病情进展迅速甚至危及生命，本共识尚不能覆盖所有的临床需求，请临床医生根据具体情况选择对患者最有利的治疗。

本共识制定专家委员会名单

专家组组长：冯继锋（江苏省肿瘤医院/南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科）；徐瑞华（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）；石远凯（国家癌症中心 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科）

共识执笔人：史艳侠（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）；沈波（江苏省肿瘤医院/南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科）；邢镨元（国家癌症中心 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科）；张俊（上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科）

共识专家组成员（以姓氏汉语拼音排序）：巴一（中国医学科学院北京协和医院消化肿瘤内科）；陈曦（中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院肿瘤科）；陈小兵（河南省肿瘤医院肿瘤内科）；陈誉（福建省肿瘤医院肿瘤内科）；程晶（华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心乳腺肿瘤科）；邓婷（天津医科大学附属肿瘤医院消化肿瘤内科）；顾康生（安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科）；侯梅（四川大学华西医院胸部肿瘤科）；姜文奇（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）；李恩孝（西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科）；李晓玲（辽宁省肿瘤医院肿瘤内科）；廖旺军（南方医科大学南方医院肿瘤科）；廖子君（陕西省肿瘤医院内一科）；柳斌（四川省肿瘤医院肿瘤内科）；刘天舒（复旦大学附属中山医院肿瘤内科）；马飞（中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科）；潘半舟（江苏省肿瘤医院/南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科）；钱立庭（安徽省肿瘤医院肿瘤放疗科）；邱立新（复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科）；邱文生（青岛大学医学院附属医院肿瘤科）；施咏梅（上海交通大学医学院附属瑞金医院临床营养科）；束永前（江苏省人民医院肿瘤科）；王畅（吉林大学第一医院肿瘤科）；王凤华（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）；王华庆（天津市人民医院肿瘤内科）；王佳蕾（复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科）；王巍（佛山市第一人民医院肿瘤内科）；王晓稼（浙江省肿瘤医院肿瘤科）；王哲海（山东省肿瘤医院肿瘤内科）；夏青（上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科）；熊建萍（南昌大学第一附属医院肿瘤科）；杨慧娟（复旦大学附属肿瘤医院肿瘤妇科）；杨润祥（云南省肿瘤医院内二科）；姚庆华（浙江省肿瘤医院中西医结合科）；于雁（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院呼吸内科）；袁响林（华中科技大学同济医学院附属同济医院消化系统肿瘤科）；袁瑛（浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科）；张蓓（中山大学肿瘤防治中心综合中医科）；张清媛（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺内科）；张艳桥（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内科）；钟进才（广西医科大学第一附属医院肿瘤内科）；周旻（广州医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科）

共识秘书组：彭伟（江苏省肿瘤医院肿瘤内科）；邱红（华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科）；周尘飞（上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科）；刘静（上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科）；薛聪（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）；安欣（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）；黄日清（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Ten Berg MJ, van den Bemt PM, Shantakumar S, et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study[J]. Drug Saf, 2011, 34(12): 1151-1160. DOI: 10.2165/11594310-000000000-00000.

[2] 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血小板减少症专家诊疗共识(2019版)[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 46(18): 923-929. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.18.914.

[3] 中国抗癌协会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: 876-879.

[4] Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, et al. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007 [J]. Clinical therapeutics, 2009, 31 Pt 2: 2416-2432.

[5] Shaw JL, Nielson CM, Park JK, et al. The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies[J]. Eur J Haematol, 2021, 106(5): 662-672. DOI: 10.1111/ejh.13595.

[6] Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7):1008-1019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.

[7] Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis[J]. Oncologist, 2017, 22(4): 470-479. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0419.

[8] Zhou X, Yao Z, Bai H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(9): 1265-1274. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00333-8.

[9] Wang S, Hao J, Wang H, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(8): e1457600. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1457600.

[10] Delanoy N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(1): e48-e57. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30175-3.

[11] Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Oncologist, 2019, 24(5): 584-588. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0574.

[12] Gabrail N, Smith C. Avatrombopag optimizes response to niraparib by managing thrombocytopenia associated with poly-adp ribose polymerase (PARP) inhibition in ovarian cancer and breast cancer: a case series[J]. Am J Case Rep, 2020, 21: e927008. DOI: 10.12659/AJCR.927008.

[13] Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase Ⅱ extension component[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(12):1288-1296. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3223.

[14] Cui Q, Hu Y, Cui Q, et al. Osimertinib rechallenge with bevacizumab vs. chemotherapy plus bevacizumab in EGFR-mutant NSCLC patients with osimertinib resistance [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 746707. DOI: 10.3389/fphar.2021.746707.

[15] Zhang J, Yang Y, Chen R, et al. Assessment of racial differences in the incidence of thrombocytopenia induced by trastuzumab emtansine: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(14):1139. DOI: 10.21037/atm-21-2763.

[16] Machlus KR, Thon JN, Italiano JE Jr. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation[J]. Br J Haematol, 2014, 165(2):227-236. DOI: 10.1111/bjh.12758.

[17] Beg MS, Komrokji RS, Ahmed K, et al. Oxaliplatin-induced immune mediated thrombocytopenia[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(5): 925-927. DOI: 10.1007/s00280-007-0675-5.

[18] Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases[J]. Br J Surg, 2007, 94(3): 274-286. DOI: 10.1002/bjs.5719.

[19] Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy[J]. Cancer, 2004, 100(12): 2664-2670. DOI: 10.1002/cncr.20290.

[20] Weitz IC. Thrombotic microangiopathy in cancer[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(4): 348-353. DOI: 10.1055/s-0039-1687893.

[21] Amanam I, Gupta R, Pullarkat V, et al. Immune thrombocytopenia after immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Br J Haematol, 2021, 193(3): 677-681. DOI: 10.1111/bjh.17387.

[22] Moore DC, Elmes JB, Arnall JR, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura associated with immune checkpoint inhibitors: a real-world study of the FDA adverse event reporting system[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110: 109015. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109015.

[23] Nelson D, Kodsi M, Cockrell D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pembrolizumab[J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28(4): 979-982. DOI: 10.1177/10781552211073883.

[24] Quirk SK, Shure AK, Agrawal DK. Immune-mediated adverse events of anticytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody therapy in metastatic melanoma[J]. Transl Res, 2015, 166(5): 412-424. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.06.005.

[25] Jotatsu T, Oda K, Yamaguchi Y, et al. Immune-mediated thrombocytopenia and hypothyroidism in a lung cancer patient treated with nivolumab[J]. Immunotherapy, 2018, 10(2):85-91. DOI: 10.2217/imt-2017-0100.

[26] Mori H, Sakai C, Iwai M, et al. Immune thrombocytopenia induced by nivolumab in a patient with non-small cell lung cancer[J]. Respir Med Case Rep, 2019, 28: 100871. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100871.

[27] Assi HA, Asch AS, Machiorlatti M, et al. Development of thrombocytopenia is associated with improved survival in patients treated with immunotherapy[J]. Future Sci OA, 2020, 6(7):FSO581. DOI: 10.2144/fsoa-2020-0021.

[28] Liu F, Ke J, Song Y. T-DM1-induced thrombocytopenia in breast cancer patients: new perspectives[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110407. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110407.

[29] Uppal H, Doudement E, Mahapatra K, et al. Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1) [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(1): 123-133. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2093.

[30] 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. DOI: 10.19538/j.fk2021110111.

[31] Balana C, Vaz MA, Manuel Sepúlveda J, et al. A phase Ⅱ randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01) [J]. Neuro Oncol, 2020, 22(12):1851-1861. DOI: 10.1093/neuonc/noaa107.

[32] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2391-2402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.

[33] Liu X, Liang X, Liang J, et al. Immune thrombocytopenia induced by immune checkpoint inhibitors in solid cancer: case report and literature review[J]. Front Oncol, 2020, 10:530478. DOI: 10.3389/fonc.2020.530478.

[34] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 714-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.09.014.

[35] Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents [J]. Semin Hematol, 2010, 47(3):243-248. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.02.005.

[36] Schiffer CA, 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.1734.

[37] Wang Z, Fang X, Huang H, et al. Recombinant human thrombopoietin (rh-TPO) for the prevention of severe thrombocytopenia induced by high-dose cytarabine: a prospective, randomized, self-controlled study[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(12): 2821-2828. DOI: 10.1080/10428194.2018.1459605.

[38] Li Q, Jin G, Jiang C, et al. Prophylactic administration of recombinant human thrombopoietin attenuates XELOX or SOX regimen-induced thrombocytopaenia[J]. Arch Med Sci, 2021, 17(5):1440-1446. DOI: 10.5114/aoms/141134.

[39] 白春梅, 徐光勋, 赵永强, 等. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验[J]. 中国医学科学院学报, 2004, 26(4): 437-441.

[40] Xu Y, Song X, Du F, et al. A randomized controlled study of rhTPO and rhIL-11 for the prophylactic treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in non-small cell lung cancer[J]. J Cancer, 2018, 9(24):4718-4725. DOI: 10.7150/jca.26690.

[41] 赵永强, 姜杰玲, 焦力, 等. 重组人血小板生成素临床耐受

性试验[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(24): 1508-1511.
[42] 华宝来, 赵永强, 朱铁楠, 等. 血小板减少患者皮下注射重组人血小板生成素后抗体生成的动态监测 [J]. 血栓与止血学, 2005, 11(2): 59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2005.02.004.
[43] 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.
[44] Wu Q, Ren J, Wu X, et al. Recombinant human thrombopoietin improves platelet counts and reduces platelet transfusion possibility among patients with severe sepsis and thrombocytopenia: a prospective study [J]. J Crit Care, 2014, 29(3): 362-366. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.11.023.
[45] Du X, Williams DA. Interleukin-11: review of molecular, cell biology, and clinical use[J]. Blood, 1997, 89(11): 3897-3908.
[46] 储大同, 徐兵河, 宋三泰, 等. 重组人白细胞介素 11(迈格尔)对化疗引起骨髓抑制肿瘤病人的促血小板生成作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2001, 9(4): 314-317. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2001.04.007.
[47] Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, et al. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(11): 3368-3377. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.11.3368.
[48] 王兴元, 冯奉仪, 宋三泰, 等. 国产重组人白介素-11 衍生物治疗化疗所致血小板降低的多中心临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(6): 373-376. DOI: 10.3760/j. issn: 0253-3766.2005.06.014.
[49] Wu S, Zhang Y, Xu L, et al. Multicenter, randomized study of genetically modified recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(8): 1875-1884. DOI: 10.1007/s00520-011-1290-x.
[50] 刘自建, 骆泉湘, 刘芝兰. 重组人白细胞介素-11 治疗实体瘤化疗所致血小板减少的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(4): 439-442. DOI: 10.13455/j. cnki.cjcor.2018.04.15.
[51] 胡南华. 重组人白细胞介素 11 诱发急性心力衰竭[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(5): 138-139. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2013.05.126.
[52] Soff GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(31): 2892-2898. DOI: 10.1200/JCO.18.01931.
[53] Winer ES, Safran H, Karaszewska B, et al. Eltrombopag with gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced solid tumors: a randomized phase Ⅰ study[J]. Cancer Med, 2015, 4(1):16-26. DOI: 10.1002/cam4.326.
[54] Al-Samkari H, Kolb-Sielecki J, Safina SZ, et al. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(3): e179-e189. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00001-1.
[55] Gao Y, Liu Q, Shen Y, et al. Effect of avatrombopag in the management of severe and refractory chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) in patients with solid tumors[J]. Platelets, 2022, 33(7): 1024-1030. DOI: 10.1080/09537104.2022.2026910.
[56] Cui Y, He Y, Hu C, et al. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia induced by chemotherapy in patients with solid tumors: a multicenter, open-label, single-arm trial[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:970978. DOI: 10.3389/fphar.2022.970978.
[57] 庄俊玲, 赵静婷, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关血液毒性处理的临床诊疗建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019,22(10): 676-680. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.13.
[58] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(1): 7-12. DOI: 10.3760/cma. j.issn.0253-2727.2022.01.002.
[59] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623. DOI: 10.3760/cma. j.issn.0253-2727.2020.08.001.
[60] 张蓓, 胡丕丽, 丘惠娟, 等. 升板方治疗肿瘤化疗后血小板减少症的临床观察 [J]. 广东医学, 2001, (10): 972. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2001.10.056.
[61] 黄圆圆, 张蓓, 胡丕丽, 等. 滋元灵拮抗吉西他滨所致小鼠骨髓抑制的实验研究[J]. 中药材, 2010, 33(6): 976-979.
[62] 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. DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2021.09.026.
[63] 马淼, 方明治. 中医药辨证论治化疗后血小板减少研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2): 216-218.
[64] 葛云, 王琴, 徐东, 等. 加味花生衣防治肿瘤化疗相关性血小板减少症的效果 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(2): 126-128. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2018.02.041.
[65] 董玉睿. 226 首治疗血小板减少症中药复方用药规律研究 [J]. 陕西中医, 2007, 28(6): 687-689. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2007.06.031.
[66] 中华中医药学会血液病分会, 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 北京中西医结合学会肿瘤专业委员会. 肿瘤化疗相关性血小板减少症中医药防治专家共识[J]. 北京中医药, 2021, 40(5): 451-455. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2021.05.002.
[67] Liu XG, Bai XC, Chen FP, et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia[J]. Int J Hematol, 2018, 107(6): 615-623. DOI: 10.1007/s12185-018-2445-z.
[68] Vadhan-Raj S, Patel S, Bueso-Ramos C, et al. Importance of predosing of recombinant human thrombopoietin to reduce chemotherapy-induced early thrombocytopenia [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16): 3158-3167. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.003.