

生血宁片治疗肿瘤相关性贫血有效性和安全性的Meta分析[△]

李春露^{1*}, 黄飞鸿², 叶云^{2,3}, 吴建明^{2,3}, 邹文俊^{1#}(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611130; 2. 西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 3. 西南医科大学附属医院药剂科, 四川泸州 646000)

中图分类号 R556.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)12-1494-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.12.16

摘要 目的: 系统评价生血宁片治疗肿瘤相关性贫血(CRA)的疗效和安全性, 旨在为临床用药提供循证参考。方法: 计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据、中国生物医学文献数据库, 收集生血宁片单用或联合常规治疗(试验组)对比常规治疗或空白对照(对照组)治疗CRA的随机对照试验(RCT), 检索时限为建库起至2019年7月。筛选文献、提取数据并采用Cochrane干预措施系统评价手册3.0.2提供的偏倚风险评估工具评价纳入文献质量后, 采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果: 共纳入9项RCT, 合计681例患者。Meta分析结果显示, 试验组患者治疗后红细胞计数[MD=0.62, 95% CI(0.30, 0.93), $P=0.000\ 1$]、红细胞压积水平[MD=6.12, 95% CI(4.97, 7.27), $P<0.000\ 01$]、血红蛋白水平[MD=7.47, 95% CI(5.29, 9.66), $P<0.000\ 01$]、白细胞计数[MD=0.31, 95% CI(0.12, 0.50), $P=0.001$]、血小板计数[MD=3.06, 95% CI(0.84, 5.28), $P=0.007$]、功能状态评分[MD=5.15, 95% CI(2.79, 7.51), $P<0.000\ 1$]、生存质量评分[MD=28.27, 95% CI(19.27, 37.28), $P<0.000\ 01$]均显著高于对照组, 不良反应发生率[RR=0.14, 95% CI(0.03, 0.76), $P=0.02$]显著低于对照组。结论: 生血宁片治疗CRA的疗效与安全性均较好。

关键词 生血宁片; 肿瘤相关性贫血; Meta分析; 疗效; 安全性

Efficacy and Safety of Shengxueing Tablets in the Treatment of Cancer-related Anemia: A Meta-analysis

LI Chunlu¹, HUANG Feihong², YE Yun^{2,3}, WU Jianming^{2,3}, ZOU Wenjun¹ (1. School of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611130, China; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate efficacy and safety of Shengxueing tablets in the treatment of cancer-related anemia (CRA), and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, CJFD, CSJD, Wanfang database and CBM, RCTs about Shengxueing tablets alone or combined with routine therapy (trial group) versus routine therapy or blank control (control group) in the treatment of CRA were

acra.2019.07.003.

- [37] 武健, 尹芳, 罗贯虹, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌的效果及安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 775-778.
- [38] SCOTT AJ, MESSERSMITH WA, JIMENO A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors[J]. *Drugs Today: Barc*, 2015, 51(4): 223-229.
- [39] ZHANG H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015. DOI: 10.2147/DDDT.S97235.
- [40] GENG R, LI J. Apatinib for the treatment of gastric can-

- cer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1): 117-122.
- [41] LI J, QIN S, XU J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy: refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [42] KOU P, ZHANG Y, SHAO W, et al. Significant efficacy and well safety of apatinib in an advanced liver cancer patient: a case report and literature review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20510-20515.
- [43] 胡猛, 刘星, 刘静, 等. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4858-4861.
- [44] 王茂勋, 关露露, 陈小兵. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤的现状和进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(4): 281-285.
- [45] 张雪慧. 阿帕替尼联合TACE治疗对原发性肝癌的疗效及安全性研究[D]. 邯郸: 河北工程大学, 2019.

(收稿日期: 2019-11-03 修回日期: 2020-04-28)

(编辑: 陈宏)

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81774013); 泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目(No.2017LZXNYD-J37)

* 硕士研究生。研究方向: 中药理论与应用。E-mail: wangyi1765532388@163.com

通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 临床中药学、药事管理。E-mail: zouwenjun@163.com

collected from inception to July 2019. After literature screening and data extraction, quality evaluation of included literatures with system evaluation bias risk evaluation tool provided by Cochrane intervention measure system evaluation manual 3.0.2, Meta-analysis of the included literatures was carried out by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 9 RCTs involving 681 patients were included. Results of Meta-analysis showed that red blood cell count [MD=0.62, 95%CI(0.30, 0.93), $P=0.000\ 1$], hematocrit level [MD=6.12, 95%CI(4.97, 7.27), $P<0.000\ 01$], hemoglobin level [MD=7.47, 95%CI(5.29, 9.66), $P<0.000\ 01$], white blood cell count [MD=0.31, 95%CI(0.12, 0.50), $P=0.001$], platelet count [MD=3.06, 95%CI(0.84, 5.28), $P=0.007$], KPS score [MD=5.15, 95%CI(2.79, 7.51), $P<0.000\ 1$], quality of life score [MD=28.27, 95%CI(19.27, 37.28), $P<0.000\ 01$] after treatment in trial group were significantly higher than control group, while the incidence of ADR [RR=0.14, 95%CI(0.03, 0.76), $P=0.02$] in trial group was significantly lower than control group. CONCLUSIONS: Shengxuening tablets have good efficacy and safety in the treatment of CRA.

KEYWORDS Shengxuening tablets; Cancer-related anemia; Meta-analysis; Efficacy; Safety

贫血是癌症治疗过程中常见的并发症,患者肿瘤病理因素(如失血、溶血、骨髓受侵犯、缺铁)与肿瘤治疗因素(如化学药物治疗、放射治疗等)均会不同程度地影响机体的造血功能,进而引发贫血^[1]。目前,我国肿瘤相关性贫血(Cancer-related anemia, CRA)的发生率为37%~55%^[2],而接受放化疗的癌症患者贫血的发生率为70%~90%^[3],且随着疗程的延长,患者贫血的发生率越高,贫血程度越严重^[4]。持续性贫血可引起心动过速、疲劳、呼吸障碍等多种症状,除影响癌症患者的生存质量外,还会引起肿瘤组织缺氧,最终影响治疗效果^[5]。因此,及早发现、合理治疗CRA已成为癌症患者综合治疗的重要环节。

目前,CRA的治疗主要包括输血、注射重组人促红细胞生成素(EPO)、补充铁剂等^[6-7]。输血能快速地提高患者血红蛋白(Hb)水平和血液氧转运能力,因此将其运用于即将进行手术的晚期癌症患者可以减少手术相关失血的发生^[8],但输血具有的一定的急性和长期风险,可能会导致过敏反应、传染病、免疫反应,严重者可引发血栓栓塞事件和死亡的发生^[9-10]。EPO可用于治疗癌症患者的CRA,可通过刺激红细胞(RBC)生成而达到目标Hb水平,减少输血次数,提高造血反应能力^[7];由于EPO受体分布广泛,长期使用该药易引发高血压、血小板(PLT)减少、出血和癫痫发作等,血栓形成事件的发生风险也较高^[11]。癌症患者口服或者以肠胃外形式补充铁剂可改善因RBC不足而导致的贫血^[12],但该方式易导致铁过载,从而引发感染、胃肠道等不良反应^[13]。

生血宁片是以蚕砂提取物为主要成分的薄膜衣片,是于1999年被国家药品监督管理局批准用于临床治疗贫血的Ⅱ类中药^[14]。该药具有益气补血的功效,在临床上主要用于治疗缺铁性贫血,其疗效确切且无明显的胃肠道不良反应^[15-16]。近年来,虽然生血宁片用于治疗CRA的研究较多^[17-18],但由于这些研究均为单个临床试验且样本量较小,结论并不一致,因此难以确定其疗效。基于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了

生血宁片治疗CRA的疗效和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 肿瘤病理因素或者肿瘤治疗因素导致的贫血患者;均符合《血液病诊断及疗效标准(第4版)》^[19]中的相关诊断标准;无原发性血液系统疾病,但放化疗后均有不同程度的贫血。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予生血宁片单用或联合其他常规治疗;对照组患者给予常规治疗或空白对照;常规治疗包括口服鲨肝醇片、利可君片以及输注EPO、RBC。

1.1.4 结局指标 ①治疗后RBC计数;②治疗后Hb水平;③治疗后红细胞压积(HCT)水平;④治疗后白细胞(WBC)计数;⑤治疗后PLT计数;⑥治疗后功能状态评分(KPS);⑦治疗后生存质量评分(QOL);⑧不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①信息丢失或不完整的文献;②未提及是否为RCT的文献;③试验组患者未服用生血宁片的文献;④数据有明显错误、质量较低的文献;⑤综述、病例报告或会议摘要;⑥非临床试验的文献。

1.2 文献检索策略

参照系统综述和Meta分析优先报告条目(PRISMA声明)^[20]和Cochrane干预措施系统评价手册3.0.2^[21]的要求,计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据、中国生物医学文献数据库。中文检索词为“肿瘤”“癌症”“化疗”“放疗”“贫血”“蚕砂提取物”“生血宁”“肿瘤相关性贫血”;英文检索词为“Tumor”“Cancer”“Chemotherapy”“Radiotherapy”“Anemia”“Silkworm feces extract”“Shengxuening”“Cancer-related anemia”。检索时限均为各数据库建库起至2019年7月30日。采用主题

词与自由词相结合的方式检索。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立按照纳入与排除标准检索并筛选文献,对拟纳入的文献进行全文检索及评价,仔细阅读全文后提取信息,并进行核对;当意见不一致时,由第3位研究者参与讨论后决定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、性别、年龄、癌症类型、干预措施、疗程、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane干预措施系统评价手册3.0.2提供的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括:随机序列产生;分配隐藏;对研究者和受试者实施盲法;研究结局盲法评价;结局数据的完整性;选择性报告研究结果;其他偏倚来源;每个指标均分为“低风险”“高风险”“不清楚”^[21]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量采用风险比(RR)及其95%置信区间(CI)表示;连续变量采用均数差(MD)及其95%CI表示。采用 I^2 检验各研究间的异质性,若各研究间无统计学异质性($P > 0.1, I^2 < 50%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。对结果的稳定性进行敏感

性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献789篇,根据纳入与排除标准筛选标题和摘要后,进一步阅读全文,最终纳入文献9篇^[22-30],共计681例患者,其中试验组342例、对照组339例。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本信息见表1。

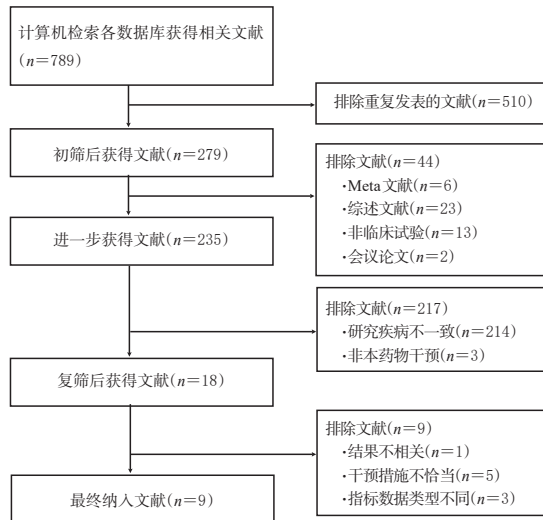


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		男性/女性,例		年龄,岁		癌症类型		干预措施		疗程	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
朱彤2017 ^[22]	52	52	32/20	33/19	20~66	19~68	胃癌8例、肺癌18例、食道癌7例、恶性淋巴瘤10例、其他9例	胃癌8例、肺癌16例、食道癌9例、恶性淋巴瘤9例、其他10例	生血宁片0.1g/次,tid+对照组方案	鲨肝醇片50mg/次,tid	14d	④⑥⑧
王岩2008 ^[23]	25	25	未提及	未提及	40~70	40~70	肺癌18例、恶性非霍奇金淋巴瘤15例、乳腺癌9例、直肠癌8例	肺癌18例、恶性非霍奇金淋巴瘤15例、乳腺癌9例、直肠癌8例	生血宁片0.5g/次,tid+对照组方案	利可君片1片/次,tid	28d	①③④
胡丽2015 ^[24]	80	80	51/29	48/32	32~70	34~71	胃癌30例、肺癌24例、大肠癌13例、乳腺癌13例	胃癌32例、肺癌25例、大肠癌14例、乳腺癌9例	生血宁片0.1g/次,tid+对照组方案	EPO注射液10000IU/次,3次/周	120d	③④⑤⑦
程辉2008 ^[25]	19	19	未提及	未提及	30~70	30~70	肺癌13例、胃癌14例、乳腺癌6例、大肠癌5例	肺癌13例、胃癌14例、乳腺癌6例、大肠癌5例	生血宁片0.1g/次,tid+对照组方案	EPO注射液10000IU/次,3次/周	120d	③④⑤⑦⑧
张宪真2009 ^[26]	37	35	28/9	27/8	34~75	36~74	鳞癌25例、腺癌9例、鳞腺癌3例	鳞癌26例、腺癌7例、鳞腺癌2例	生血宁片0.1g/次,tid	空白对照	28d	③⑤
江红2018 ^[27]	27	27	16/11	14/13	20~76	22~74	胃癌12例、肺癌5例、乳腺癌4例、肠癌6例	胃癌10例、肺癌6例、乳腺癌5例、肠癌6例	生血宁片0.5g/次,tid+对照组方案	EPO注射液6000IU/次,qd	42d	②③
陈红2014 ^[28]	22	21	16/6	16/5	60~75	60~75	实体瘤	实体瘤	轻度患者生血宁片0.5g/次,bid;重度患者0.75g/次,bid	空白对照	60d	①②③⑥
冯义铃2008 ^[29]	50	50	22/28	24/26	47~76	43~78	肺癌20例、食管癌14例、肝癌6例、骨转移癌4例、胰腺癌3例、乳腺癌2例、鼻咽癌1例	肺癌18例、食管癌15例、肝癌4例、胰腺癌2例、骨转移癌2例、乳腺癌2例、鼻咽癌2例、喉癌2例、膀胱癌2例、前列腺癌1例	生血宁片0.5g/次,tid	空白对照	14d	①②
陈宇鹏2008 ^[30]	30	30	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	生血宁片2片/次,tid+对照组方案	输注RBC4U/次	21d	①③

2.2 纳入文献质量评价结果

所有研究^[22-30]均为RCT;1篇研究^[23]明确说明使用随机数字表法进行分组;所有研究^[22-30]均未描述分配方案及结局数据的完整性,均未提及是否对研究者和受试者

实施盲法、是否对研究结局盲法评价、是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 治疗后RBC计数 4项研究^[23,28-30]报道了治疗后

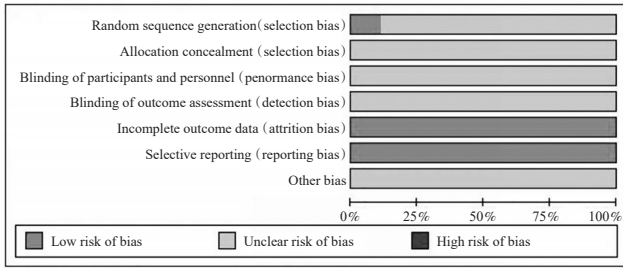


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar graph of bias risk

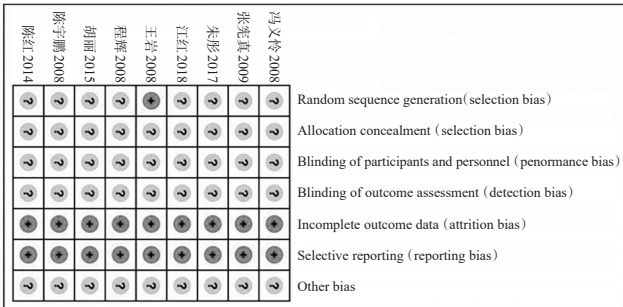


图3 偏倚风险图

Fig 3 Plot of bias risk

RBC计数。各研究间有统计学异质性($P=0.002, I^2=80\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后RBC计数显著高于对照组[MD=0.62, 95%CI(0.30, 0.93), $P=0.0001$]。

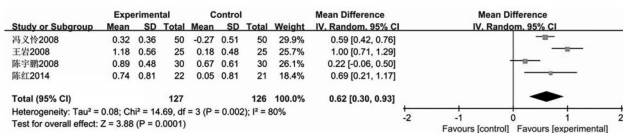


图4 两组患者治疗后RBC计数的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of RBC count in 2 groups after treatment

2.3.2 治疗后HCT水平 3项研究^[27-29]报道了治疗后HCT水平。各研究间无统计学异质性($P=0.48, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后HCT水平显著高于对照组[MD=6.12, 95%CI(4.97, 7.27), $P<0.0001$]。

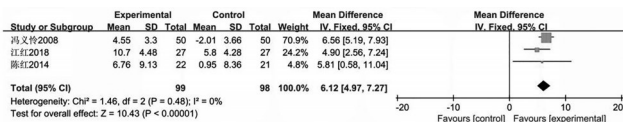


图5 两组患者治疗后HCT水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of HCT level in 2 groups after treatment

2.3.3 治疗后Hb水平 7项研究^[23-28, 30]报道了治疗后Hb水平。各研究无统计学异质性($P=0.10, I^2=43\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后Hb水平显著高于对照组[MD=7.47, 95%CI(5.29, 9.66), $P<0.0001$]。

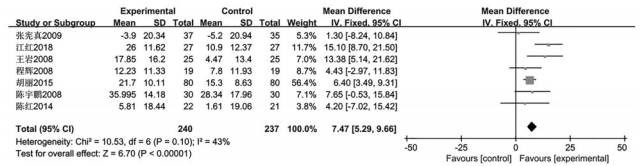


图6 两组患者治疗后Hb水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of Hb level in 2 groups after treatment

2.3.4 治疗后WBC计数 4项研究^[22-25]报道了治疗后WBC计数。各研究间无统计学异质性($P=0.45, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后WBC计数显著高于对照组[MD=0.31, 95%CI(0.12, 0.50), $P=0.001$]。

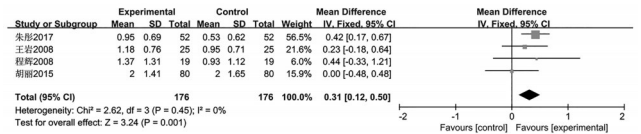


图7 两组患者治疗后WBC计数的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of WBC count in 2 groups after treatment

2.3.5 治疗后PLT计数 3项研究^[24-26]报道了治疗后PLT计数。各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后PLT计数显著高于对照组[MD=3.06, 95%CI(0.84, 5.28), $P=0.007$]。

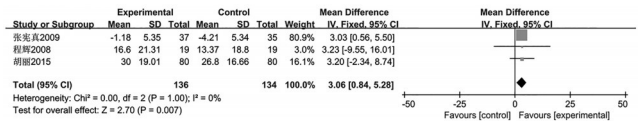


图8 两组患者治疗后PLT计数的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of PLT count in 2 groups after treatment

2.3.6 治疗后KPS评分 2项研究^[22, 28]报道了治疗后KPS评分。各研究间无统计学异质性($P=0.95, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后KPS评分显著高于对照组[MD=5.15, 95%CI(2.79, 7.51), $P<0.0001$]。

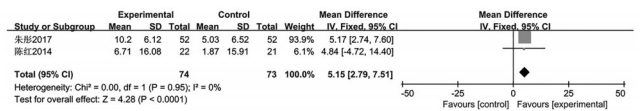


图9 两组患者治疗后KPS评分的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of KPS score in 2 groups after treatment

2.3.7 治疗后QOL评分 2项研究^[24-25]报道了治疗后QOL评分。各研究间无统计学异质性($P=0.55, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图10。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后QOL评分显著高于对

照组[MD=28.27, 95% CI(19.27, 37.28), $P < 0.000 01$]。

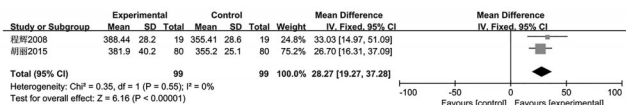


图 10 两组患者治疗后 QOL 评分的 Meta 分析森林图
Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of QOL score in 2 groups after treatment

2.3.8 不良反应发生率 2 项研究^[22, 25]报道了不良反应发生率。各研究间无统计学异质性($P=0.36, I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 详见图 11。Meta 分析结果显示, 试验组患者不良反应发生率显著低于对照组[RR=0.14, 95% CI(0.03, 0.76), $P=0.02$]。

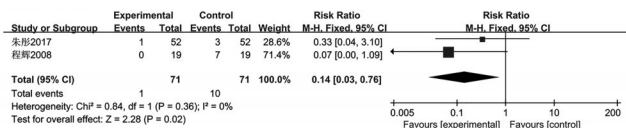


图 11 两组患者不良反应发生率的 Meta 分析森林图
Fig 11 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.4 敏感性分析

以治疗后 RBC 计数为指标进行敏感性分析, 在逐一剔除纳入的研究及改变效应模型后, 异质性均未降低, 剔除前后分析结果无显著变化。

3 讨论

贫血是癌症患者治疗过程中常见的又不可忽视的并发症。在 2019 年对我国 CRA 的调查研究中发现, 3 606 例 CRA 患者中, 有 3 348 例未给予抗贫血治疗, 且接受抗贫血治疗的患者中治愈率低至 7.16%^[31]。对于 CRA 的治疗, 补铁是非常重要的手段, 但常规口服铁剂在肠道中的生物利用度较低, 且大量补铁具有明显的胃肠道应激反应^[32]。静脉铁剂虽然能迅速补铁, 但补铁过多易发生铁过载, 且癌症患者对于静脉给药方式的接受度较低^[33]。因此, 选择一种高效、低量的口服铁剂用于纠正早期 CRA, 既能阻止贫血程度加重, 又能减轻铁剂引发的胃肠道不良反应, 提高癌症患者的生存质量。

生血宁片的原料为从中药蚕砂中提取得到糊状叶绿素, 通过将其结构中的镁离子进行皂化、铁代、络合后, 所得到的以铁叶绿酸钠和叶绿素衍生物为主要成分的混合物; 其中, 铁叶绿酸钠的结构与血红素类似, 可直接被小肠黏膜细胞吸收, 能高效补充机体造血过程中所需的铁元素^[14-15]; 叶绿素衍生物具有促进骨髓造血、提升小鼠骨髓造血干/祖细胞比例水平的作用^[34]。临床研究证实, 生血宁片治疗贫血的疗效优于其他传统铁剂, 且对胃肠道刺激较小, 长期服用不易引发铁蓄积中毒^[35-38]。

外周血中 HCT、Hb、RBC 水平/计数为贫血诊断指

标^[39], 且在贫血的鉴别诊断及治疗中起着至关重要的作用^[6]。本研究研究结果显示, 试验组患者治疗后 HCT、Hb 水平, RBC、WBC、PLT 计数和 KPS、QOL 评分均显著高于对照组, 提示生血宁片可改善 CRA 患者的贫血症状、提高生存质量。安全性方面, 试验组患者不良反应发生率显著低于对照组, 提示生血宁片的安全性较好。

本研究的局限性为: (1) 纳入文献质量不高, 大部分研究随机方法不明确, 所有研究均未说明是否采用盲法; (2) 样本量较小, 且所有研究仅限于我国人群, 无法进行亚组分析; (3) 纳入文献数较少, 无法进行发表偏倚分析; (4) 疗程差异大, 未进行亚组分析。故此结论尚有待更多高质量、大样本的 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] GASPAR BL, SHARMA P, DAS R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations[J]. *Hematology*, 2015, 20(1): 18-25.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China: 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 吴付兵, 王明元, 王康霞, 等. 肿瘤相关性贫血的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(4): 825-828.
- [4] 马军, 王杰军, 张力, 等. 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*, 2016, 36(S1): 1-21.
- [5] 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 anemia in cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(15): 2293-2306.
- [6] 美国国家综合癌症网络. NCCN 肿瘤临床实践指南: 癌症和化疗诱导的贫血: 2014.V3 版[EB/OL]. (2014-02-11) [2019-08-07]. <http://m.medlive.cn/guide/1/5514>.
- [7] BOHLIUS J, WEINGART O, TRELLE S, et al. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin-an updated overview[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3(3): 152-164.
- [8] KHORANA AA, FRANCIS CW, BLUMBERG N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(21): 2377-2381.
- [9] SAHA S, KRISHNA D, PRASATH R, et al. Incidence and analysis of 7 years adverse transfusion reaction: a retrospective analysis[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2020, 36(1): 149-155.
- [10] LUDWIG H, AAPRO M, BOKEMEYER C, et al. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the anaemia

- mia cancer treatment(ACT)study[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(9):1603-1615.
- [11] GLEASON K, TIGUE C, YARNOLD P, et al. Recombinant erythropoietin (EPO)/darbepoetin (Darb) associated venous thromboembolism (VTE) in the oncology setting: findings from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project[J]. *Asco Meeting Abstracts*, 2007. DOI:10.1200/jco.2007.25.18_suppl.2552.
- [12] MHASKAR R, WAO H, MILADINOVIC B, et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD009624.pub2.
- [13] SIRVENT-PEDREÑO AE, ENRÍQUEZ-ASCARZA R, REDONDO-PACHÓN MD, et al. Adverse reaction to intravenous iron: hypersensitivity or secondary side effect?[J]. *Nefrologia*, 2013, 33(1):148-149.
- [14] 魏克民, 浦锦宝, 祝永强, 等. 蚕砂提取物研制中药Ⅱ类新药生血宁片[J]. *医学研究杂志*, 2005, 34(9):20.
- [15] 陈帆, 刘微微, 刘巧艳, 等. 生血宁片治疗妊娠期缺铁性贫血疗效的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2018, 29(12):1707-1710.
- [16] 骆丹东, 傅小玲, 王江潮. 生血宁治疗缺铁性贫血的临床疗效与观察[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(2):225-226、262.
- [17] 黄飞鸿, 朱林杰, 李迪迪, 等. 生血宁片对环磷酰胺致贫血小鼠的作用及机制[J]. *中成药*, 2016, 38(6):1205-1210.
- [18] 陈云亮, 钱伯初, 王根才, 等. 生血宁片治疗贫血模型鼠的实验研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2005, 7(1):11-13.
- [19] 沈梯, 赵永强. *血液病诊断及疗效标准: 第4版*[M]. 北京: 科学出版社, 2018:1-33
- [20] VRABEL M. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2015, 42(5):552-554.
- [21] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2):147-148.
- [22] 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]. *肿瘤药理学*, 2017, 7(5):572-575、609.
- [23] 王岩, 张磊. 生血宁片治疗肿瘤化疗所致血细胞减少的临床观察[J]. *中国保健营养: 临床医学学刊*, 2008, 17(22):45-47.
- [24] 胡丽, 赵建昌. 生血宁片治疗肿瘤相关性血细胞减少的临床研究[J]. *医学美容美容(中旬刊)*, 2015(2):295-296.
- [25] 程辉, 余丹, 张婷, 等. 生血宁片治疗肿瘤相关性血细胞减少的临床研究[J]. *湖北中医杂志*, 2008, 30(1):19-20.
- [26] 张宪真, 陈随芹. 生血宁片预防非小细胞肺癌患者化疗外周血细胞下降的临床观察[J]. *中国保健营养: 临床医学学刊*, 2009, 18(9):101-103.
- [27] 江红, 吴德林, 王培振, 等. 用生血宁片和促红细胞生成素治疗癌症相关性贫血的效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(12):166-167.
- [28] 陈红, 曾恩泉. 生血宁片治疗肿瘤相关性贫血的临床分析[J]. *川北医学院学报*, 2014, 29(1):76-78.
- [29] 冯义伶. 生血宁片治疗放疗患者贫血的疗效观察[J]. *中国保健营养: 临床医学学刊*, 2008, 17(11):38-39.
- [30] 陈宇鹏, 张家衡, 柯有力. 生血宁治疗肺癌手术患者营养不良性贫血的临床研究[J]. *中国保健营养: 临床医学学刊*, 2008, 17(7):17-19.
- [31] 宋正波, 陆舜, 冯继锋, 等. 中国肿瘤相关性贫血发生率及治疗现状的流行病学调查研究[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(9):718-722.
- [32] 旷满华. 儿童缺铁性贫血影响因素和铁剂治疗安全性的系统评价[D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- [33] 王方海, 赵维, 陈建芳, 等. 补铁剂研究进展[J]. *药学进展*, 2016, 40(9):680-688.
- [34] SURYAVANSHI S, SHARMA D, CHECKER R, et al. Amelioration of radiation-induced hematopoietic syndrome by an antioxidant chlorophyllin through increased stem cell activity and modulation of hematopoiesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.
- [35] 陈云亮, 金建忠, 丁春, 等. 生血宁片治疗缺铁性贫血 165 例[J]. *中国新药杂志*, 2001, 10(1):57-59.
- [36] 魏克民, 裘维焰, 浦锦宝, 等. 生血宁治疗缺铁性贫血的临床研究[J]. *医学研究杂志*, 1997, 26(5):5-8.
- [37] 张磊, 张文锦, 金华, 等. 生血宁治疗肾性贫血的有效性与安全性 Meta 分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2015, 15(6):353-358.
- [38] 高翔, 付雯, 刘敏, 等. 生血宁片对 Beagle 犬的长期毒性作用[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2017, 38(6):983-986.
- [39] ABDEL-RAZEQ H, HASHEM H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837.

(收稿日期:2020-01-14 修回日期:2020-04-30)

(编辑:陈宏)