癌性贫血的中西医研究现状及前景展望

荣秀梅，李冬云

（北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科，北京 100700）

摘要：癌性贫血临床治疗的主要方法是重组人类促红细胞生成素（recombinant human erythropoietin，rHuEPO）治疗、输血治疗及中医药治疗。研究表明：促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）可以改善甚至纠正贫血，是目前较为公认的治疗癌性贫血的方法，但亦有学者对其疗效及安全问题存在疑虑，其具体应用有待进一步考究。输血治疗改善贫血速度快，但维持时间较短。传统中医药治疗贫血临床研究有确切疗效，但其药物机制尚未完全明了。从中西医结合的角度分析癌性贫血的发生及治疗，旨在研究有效、安全、经济的治疗方法和手段，以延长肿瘤患者的生存时间，并提高其生活质量。

关键词：肿瘤学；贫血；综述；中西医；治疗

中图分类号：R556.9 **文献标识码**：A **文章编号**：1674-2850(2009)12-2480-9

The study and outlook of both Chinese and western medicine on cancer-related anemia

RONG Xiumei，LI Dongyun

(*Department of Hematology-oncology，Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine，Beijing* 100700，*China*)

Abstract：Therapeutic interventions on cancer-related anemia in clinic mainly include blood transfusions，administration of recombinant human erythropoietin（rHuEPO）and herbs. Studies show that，erythropoietin（EPO）is the best therapeutic tool up to now，and it can improve the HGB effectively，however，there are some experts hold different ideas about the safety and effect，which needs to be further discussed. Blood transfusion can remedy anemia soon，however，it can not sustain long. Traditional herbs have been demonstrated in effect in clinic studies，but its extensional mechanism is not clear. The occurrence and treatment of cancer-related anemia are shown from the views of integrated traditional and western medicine in this paper. And safe，effective and economical methods are expected to be discovered，so the patients' life can be prolonged and quality of life can be improved.

Key words：oncology；anemia；review；Chinese and western medicine；treatment

0 引言

癌性贫血指由肿瘤直接破坏引起的、肿瘤对机体的侵害和消耗间接引起的、或在治疗过程中因药物导致的贫血[1]，以血红蛋白（haemoglobin，Hb）浓度为重要指标：成年男性低于 120 g/L，成年女性低于 110 g/L 即为贫血。

癌性贫血的发生与肿瘤类型、分期、病程、治疗方案及剂量等有关[2]。一般认为，癌性贫血发生率为 50%[3]．乔明洲等[1]提出化疗病人的贫血很常见：环磷酰胺＋阿霉素＋氟脲嘧啶（cyclophosphamide adriamycin fluorouracil，CAF）方案化疗的乳癌病人发生贫血的机率为 66%，接受拓扑替康（Topotecan）方案化疗的卵巢癌病人为 99%，接受长春新碱＋阿霉素＋环磷酰胺＋泼尼松（cyclophosphamide adriamycin vincristine prednisone，CHOP）方案化疗的非霍奇金淋巴瘤病人大于

作者简介：荣秀梅（1981—），女，医师，主要研究方向：癌性贫血的中西医治疗

通信联系人：李冬云，主任医师，主要研究方向：难治性白血病等．E-mail：lidy0039@sina.com

66%，接受紫杉醇/卡铂方案化疗的非小细胞肺癌病人为13%～93%. 有报道称即使一般情况尚可的病人贫血发病率仍为39.3%～53.7%[4]，HURTER等[5]报道肺癌贫血发生率为52%，卵巢癌贫血发生率为51%. 潘湘寿[6]报道乳腺癌和结直肠癌发生严重贫血的机率为10%～20%. 可见，癌性贫血的发生率是相当高的。

癌性贫血会导致肿瘤组织缺氧，对放射敏感性降低，对化疗药物抗拒，Meta分析表明：贫血的肿瘤患者与无贫血者相比，死亡危险度增加65%[7]. 李睿等[8]研究发现：无贫血的胃癌患者生存时间大于贫血者。研究显示：癌性贫血患者复发率高，易发生远处转移[9]。贫血成为影响癌症预后的独立和重要因素[10]，因此临床上一般把贫血治疗纳入常规。BIRGEGARD等[11]报道临床上一半以上的患者贫血未得到及时治疗。BARRETT-LEE等[12]报道妇科肿瘤及乳腺癌患者等到出现贫血症状时才去治疗，延误了治疗时机。

研究显示：癌性贫血患者可出现认知能力减退、心理抑郁、心动过速、呼吸困难、月经失调、阳痿、内分泌及免疫功能减退等[13]。贫血的主观感受主要是疲乏，其发生与活动强度不成比例，难以从休息中得到缓解。研究显示：低血红蛋白水平（＜120 g/L）患者有较重的疲劳感，而疲劳如同疼痛及恶心等一样影响患者[9]。贫血及其疲劳症状在癌症病人身上很常见，STASI等[14]报道76%的癌症患者化疗期间感觉疲劳，30%的患者每天都感觉到疲劳，贫血是癌症患者劳累的重要病因。贫血给肿瘤治疗带来诸多不利，越来越受到临床医生的关注。

1 癌性贫血发生的原因

1.1 西医病因

导致癌性贫血的原因很多：1）各种急慢性出血，如肿瘤本身破裂，堵塞、压迫血管导致出血及炎症刺激导致出血。2）骨髓被肿瘤组织细胞浸润，破坏造血细胞，致红系祖细胞受损。3）营养缺乏，如消化道肿瘤患者进食障碍、进食后消化吸收障碍、及肿瘤相关的急慢性炎症等导致铁、叶酸、维生素B_{12}等缺乏致红细胞生成障碍。4）慢性疾病性贫血，由肿瘤细胞和宿主免疫系统相互作用导致巨噬细胞活化后，刺激白细胞介素-1（interleuki-1，IL-1）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、干扰素（interferon，IFN）等炎性细胞因子表达和分泌增加，抑制红系祖细胞，阻碍铁等利用，并抑制EPO的产生，缩短红细胞寿命。BIRGEGARD等[11]认为：癌性贫血可以认为是细胞因子介导的红细胞生成紊乱，细胞因子降低了骨髓造血的能力。5）恶性肿瘤患者骨髓对EPO反应下降，EPO可与体内红系集落形成单位（CFU-E）受体结合后能使其增殖分化，EPO与骨髓内红细胞表面的EPO受体（EPO receipter，EPOR）结合，促进红细胞成熟。低氧和贫血会导致EPO升高，IL-1，TNF，IFN等炎性因子可降低CFU-E对EPO反应能力，EPOR对EPO产生耐受，使EPOR对EPO刺激阈值提高，EPO不能充分利用。6）放化疗对骨髓的抑制作用。在许多患者中可能多种因素同时存在。

1.2 中医病机

五脏中，脾、肾对血的生成起着非常重要的作用[15]。气血亏虚是本病的本，脾肾亏虚是重要的病机。肿瘤所致贫血的患者时常表现有神疲乏力，胃纳减退，腰膝酸软，面色少华。中医辨证属“虚劳”、“虚损”、“血虚”范畴。对于血的生成及血与五脏的关系早在中医经典《黄帝内经》中就有详细的论述。如《灵枢·决气篇》曰：“中焦受气取汁，变化而赤，是为血。”《医宗必读》亦曰：“一有此身，必资谷气，谷入于胃，洒陈于六腑而气至，和调于五脏而血生，而人资之以为生者也，故曰后天之本在脾。”这均说明只有脾的运化功能正常，精气血的化生才有基础。所以欲使气血化生，必须补脾益气。《素问·上古天真论》曰：“肾者主蛰，封藏之本，精之处也。”《素问·阴阳应象大论》：“肾主骨髓。”肾中精气既可化生元气，促进脾胃化生水谷精微，进而奉心化赤为血，又可与血互化，即精血同源也。中医认为，癌症的发生是由于正气亏虚、癌毒内生、日久痰瘀互结所致，癌性贫血发生的关键病机在于“脾肾亏虚，瘀血内阻”[16]。

2 西医治疗癌性贫血的现状

癌性贫血治疗首先要明确病因，对于营养不良性贫血予以补充叶酸、维生素 B_{12}及铁剂，对于有失血者尽快找出出血病灶采取对症治疗，现在常用的治疗方法还有输血和促红细胞生成因子注射治疗。乔明洲等[1]提出癌性贫血病人治疗的选择：根据病人的活动水平、身体状况、疲劳程度等可分为非症状性贫血和症状性贫血两组。症状性贫血病人需接受治疗，而非症状性贫血病人需进一步评价其有无发展为症状性贫血的危险因素，包括：6 个月内曾输血、以前曾有可导致骨髓抑制的治疗、放疗野覆盖大于20％骨骼、目前治疗有抑制骨髓的潜在危险、年龄因素以及 Hb 水平等。症状评估包括医生所做的卡氏评分（Karnofsky performance status，KPS）和病人的自我评估报告，如配合运用标尺法估计疲劳程度（即在 0～10 数值范围内，0～3 为轻度，4～6 为中度，7～10 为重度），初步的研究资料提示评分在 7 分或以上表明功能显著损害。根据症状评估及危险因素评估将病人分为 3 组：1）无症状无危险因素的病人，可以严密观察，定期对症状和危险因素重新评估。2）无症状有危险因素的病人，可以有 2 种选择，① 严密观察，定期对症状和危险因素重新评估；② 给予 EPO 治疗。3）有症状的病人，首先要根据临床症状和输血指征输血，以纠正贫血、改善症状，然后定期对症状和危险因素重新评估，或者给予 EPO 治疗。对于无输血指征的病人，Hb 为 1～1.1 g/L 的可考虑 EPO 治疗；Hb＜1 g/L 时，推荐使用 EPO 治疗。应注意的是：如临床上遇到严重难治性贫血，应提高警惕，及时进行骨髓穿刺，明确是否合并血液病，以免延误治疗。富琦等[17]曾报道过肺癌合并纯红再障 1 例。

2.1 输血治疗

癌性贫血多为慢性疾病性贫血。贫血严重时，会危及生命，应选择输血。根据文献[18]，Hb＞100 g/L，极少需要输血；Hb 在 60～100 g/L 时，看患者是否存在氧合不足等并发症危险，若有，酌情予以输血；对术前 Hb＜70 g/L，血细胞比容（hematocrit，HCT）＜0.25 者予以输血；Hb＜60 g/L，特别是急性贫血时，需输血。输血是一个快速可靠提高 Hb 的方法，能够很快纠正贫血，改善相关症状，避免因贫血而延误治疗。但亦存在弊端，输血作用时间短，Hb 不能长时间维持其水平。另外，输血过程中可能发生输血反应：如发热、皮疹、水肿、溶血、哮喘甚至休克，可能会使病人感染传染病，如肝炎、艾滋病等，可能导致病人机体免疫抑制，及有血容量增多增加心脏负荷导致心衰等。此外还有如血供问题，管理及经济问题，及患者在输血过程中还要忍受痛苦[5]。

2.2 促红细胞生成因子治疗

2.2.1 贫血与 EPO 水平的关系

EPO 是一种主要由肾脏近球细胞分泌的单链糖蛋白[19]，相对分子质量为 30 000～34 000，主要通过作用于未成熟的红系细胞膜表面的 EPOR 起作用。当氧分压降低、血氧含量下降（如贫血）或 Hb 结合能力异常升高时，EPO 产生增加，促进骨髓中红细胞系的增殖、分化、成熟和释放，是生理情况下调节红系生成的主要细胞因子，患者出现贫血时，导致体内 EPO 反馈性升高，促进红系增生。rHuEPO 是应用基因工程技术，从卵巢细胞（Chinease hamster ovary cell，CHO）培养液中提取，具有与正常人体内存在的 EPO 相同的生理功能，可促进骨髓红系祖细胞的分化和增殖。研究显示：肿瘤病人贫血患者的 EPO 水平比无贫血并发症者高，贫血时患者体内可能存在相对分泌不足[20]，予高浓度 rHuEPO 治疗癌性贫血，促进红细胞再生，并可以克服炎性细胞因子对造血的控制作用，可以阻止红系祖细胞凋亡[2]。

2.2.2 rHuEPO 临床应用情况

临床治疗癌性贫血以 rHuEPO 为主[19]，包括阿法依泊汀（epoetin alfa）和倍他依泊汀（epoetin beta），两者因其表达及生产方法不同而结构稍有差异，阿法依泊汀的生理活性更强且半衰期更长、临床给药较为简便，故其实际应用远胜倍他依泊汀。邓燕明等[3]在临床观察中得出结论：化疗前只要 Hb＜110 g/L，不论 EPO 水平高或低，即可使用 rHuEPO 治疗。王玉斌等[21]在一项大剂量与常规剂

量治疗随机对比研究中得出结论：应用大剂量 rHuEPO 治疗癌性贫血的疗效要好于常规剂量。无论贫血是不是化疗所致，患者都可以使用 rHuEPO，并且可以取得很好的疗效，使 Hb 显著提高[22]。有研究表明：应用 EPO-a 组治疗贫血输血率为对照组的一半[23]。rHuEPO 治疗能较长时间维持 Hb 水平，治疗癌性贫血比输血更有效、经济[24]。有学者认为，EPO-a 和其他促红细胞生长因子治疗癌性贫血安全有效[25]，被认为是癌性贫血的标准治疗，临床医生可以根据患者 Hb 水平调整治疗，以提高病人的生活质量。

2007 年美国国家癌症综合中心（Nation Comprehensive Cancer Network，NCCN）[5]推荐剂量：EPO-a 起始剂量 150 U/kg，每周 3 次，或 40 000 U，每周 1 次。如果 4 周后 Hb 上升没有达到或超过 0.1～0.2 g/L，剂量加至 300 U/kg，每周 3 次，或 60 000 U，每周 1 次；如果 2 周内增加超过 0.1 g/L，剂量减少 25%；如果 Hb＞1.2 g/L，治疗停止。实验证明：此剂量应用可以显著提高 Hb 水平，减少输血要求，减轻患者疲劳症状，提高生活质量。王志强等[26]研究应用 rHuEPO 每周 1 次疗法（18 000 U）治疗肿瘤相关性贫血明显有效，能有效提高 Hb 水平，改善生活质量，与 rHuEPO 每周 3 次疗法（每次 150 U/kg）或每周 1 次疗法（40 000 U）疗效相近，既方便又安全。同时提示：补充铁剂最好与 EPO 治疗同时进行，可以有效减少所需 rHuEPO 用量。

2.2.3 新一代促红细胞生成因子阿法达贝泊汀（darb-epoetin alfa）治疗

darb-epoetin alfa 为 rHuEPO 的类似物[19]，为对原有 EPO 进行糖基化修饰，带有 2 个含烃链唾液酸，延长了其在体内的半衰期（半衰期较 rHuEPO 增长 3 倍），其体内作用与 rHuEPO 类似，但维持时间比 10 倍剂量的 rHuEPO 产生的作用时间还要长。darb-epoetin alfa 是近两年开发的红细胞生成素激动剂，已经用于临床，可以显著降低输血频率。在一项研究实验中，darb-epoetin alfa 治疗组与对照组相比，5～12 周内输血率分别为 21%与 51%，整个疗程中为 26%与 60%，研究显示：darb-epoetin alfa治疗癌性贫血用法可以 1 周 1 次、2 周 1 次、3 周 1 次，均安全有效[14]。在美国已经批准将其用于治疗化疗后贫血[27]，其半衰期为 EPO-a 的 3 倍[28]，PRIRKER[29]认为 3 周使用 1 次最有效，此用药周期与化疗周期大约重叠，两种治疗可以同步，能及时纠正化疗后的贫血，提高病人治疗的依从性，有效提高患者生活质量。2007 年 NCCN 提示：darb-epoetin alfa 起始剂量为每周 1 次，2.25 μg 或每 3 周 1 次，使用固定剂量 500 μg[5]. 也有研究表明：rHuEPO 比 darb-epoetin alfa 费用低，对于癌性贫血伴肾功能差者 rHuEPO 更安全[30~31]。

2.2.4 EPO 系列药品的安全问题

rHuEPO 和 darb-epoetin alfa 治疗癌性贫血并非绝对安全，报道有、发热、皮疹[3]、头痛[32]、血栓[5,33~34]、高血压等事件发生[34]。由 Amgen 公司资助的一项大型随机对照试验的Ⅲ期试验提示[34]：使用 EPO 和安慰剂治疗癌性贫血，治疗效果的差异没有统计学意义，但是 EPO 组死亡率高于安慰剂组，因此美国食品及药物管理局（the US Food and Drug Administration，FDA）公共卫生部建议：临床医生应用促红细胞生长因子要谨慎，不应用于非放化疗的贫血病人。秦瑞等[35]认为晚期肿瘤患者体内存在抑制 EPO 生理效应的物质，降低了 EPO 应用的效价，建议对晚期肿瘤患者贫血慎用外源性 EPO. 胡俊等[36]认为 rHuEPO 治疗不利于肿瘤控制和预后，血液系统恶性肿瘤患者合并贫血时对 EPO 的反应迟钝，EPO 的应用效价降低，血液系统恶性肿瘤患者合并贫血亦应慎用 EPO. FDA 警示：应用 rHuEPO 治疗的患者体内可能产生 EPO 抗体，导致红细胞不发育加重贫血，合并慢性肾功能衰竭的患者更易出现此类反应[5]。实验证明：癌性贫血合并肾功能不全者使用 EPO 治疗的 Hb 目标浓度为1.35 g/L 组比 1.13 g/L 组有更严重的心血管事件，其值一般不应超过 1.2 g/L[37]. 虽然没有临床研究表明 rHuEPO 能促进癌细胞分化，但在理论上有此可能性[38]，李梅等[39]通过实验研究得出食管癌中普遍存在 EPOR 的表达，且与食管癌的新生血管形成、肿瘤细胞生长以及淋巴结转移等有关，提示食管癌中 EPOR 的表达可能是一个不良因素。有研究认为：EPO 是一种多效性的生存和生长因子[40]，EPO 与恶性肿瘤的生长、分化、血管生成有关，因此，应用 rHuEPO 治疗肿瘤患者可能会导致肿瘤的

进展，目前关于这一论点仍然存在很多争论，故临床治疗中更应注意合理应用。此外，一项调查显示：促红因子价格昂贵亦影响其应用，52%～70%的化疗病人因为药费昂贵没有接受 EPO-a 治疗[27]。

3 中医药治疗

3.1 辨证施治

中医治疗癌性贫血的基本原则是“健脾补肾，祛瘀生新”，并在此基础上[16]，有针对性地使用具有祛邪抗癌、解毒散结、理气解郁等作用的药物，治疗根据患者的具体病情，辨析其动态变化的特征，随证灵活加减。中医学的观点认为血的生成与脾肾两脏密切相关[41]，重用黄芪佐山药、白术，健脾以生血；配以熟地、山萸肉、枸杞子、桑椹子以补肾生精化血；黄精为补气养阴、脾肾双补之品；当归、鸡血藤为行血补血之品，能将化生之血迅速运达诸脏；鸡内金、焦三仙既可消食助运化，又可防补虚药滋腻之弊。张学民等[15]认为在五脏中，脾、肾对于血的生成起着非常重要的作用，因此气血亏虚是本病的本，脾肾亏虚是重要的病机，在治疗肿瘤性贫血时从调补脏腑角度出发，注重健运脾胃，益气生血，同时也注意培补肾中精气。自拟健脾补肾方中以黄芪为君药，健脾益气；党参、当归为臣药，辅助黄芪健脾养血，熟地、阿胶、女贞子、早莲草、枸杞子、何首乌、山茱萸、菟丝子等培补肾中精气，使精血互化。黄芪配当归为补血常用配伍，阿胶为血肉有情之品，为补血之佳品，配党参共奏养血之功。江汉奇[42]指出：癌性贫血以虚为本，但也有兼夹实邪者，临床以兼痰湿、瘀血为最多见，有痰湿碍胃者可在补气养血基础上，参用温胆汤、平胃散等加减。有瘀血内停、新血不生者，宜仿仲景大黄䗪虫丸急祛瘀生新。概言之，辨证组方当既补先天又补后天，补而不滞、温而不燥，动静结合，使阴平阳秘。

3.2 常用中药方剂

临床常选用补骨脂、穿山龙、女贞子、鸡血藤、自然铜、当归、菟丝子、丹参、黄芪、紫河车、生首乌、三七粉、琥珀粉等为基础方。胡欣[43]报道自拟补血方：黄芪、山药、党参补气健脾；鸡血藤补血行血；枸杞子、女贞子、菟丝子补益肝肾、填精补髓；熟地补血滋阴；补骨脂补肾壮阳，骨碎补补肾活血，白术、茯苓二药相配伍以健脾祛湿，防补药滋腻；生地养阴生津，与熟地相伍，共奏滋阴补肾，益精填髓，补血生血之功。将其用于肿瘤相关性贫血的治疗，治疗组给药后 4 周，Hb 及红细胞（red blood cells，RBC）、HCT 升高平均值与对照组相比具有非常显著意义。孙伟芬等[44]报道紫参汤治疗癌症伴发中重度贫血 47 例，纠正贫血率 57.4%. 刘永叶等[45]用健脾益气、补肾填精为主的芪贞汤治疗肿瘤化疗相关性贫血疗效可靠，方中枸杞、女贞子补肾填精、益气养血；熟地补血滋阴；补骨脂补肾壮阳；当归补血活血；鸡血藤补血行血；菟丝子、制首乌补肾填精；丹参、党参补气活血。常用方剂还有八珍汤：太子参（党参或人参）、白术、茯苓、炙甘草、当归、川芎、生地（或熟地）、白芍。陈玉春等[46]研究八珍汤通过提升正常机体血清 EPO 水平或增强其活性，进而与具有特异性受体的 EPO 反应细胞结合，促进 CFU-E 的分化和增殖，并促使其成熟为红细胞、释放人血循环而起补血作用。陆运鑫等[47]温肾健脾补血法治疗肿瘤相关性贫血疗效肯定，同时还可以改善免疫功能。马力平[48]研究发现红归参汤治疗继发性贫血如癌性贫血疗效较好，红归参汤虽然只有几味药：红枣补脾生血，益气生津补血活血，行气止血，配以党参、黄芪补气补血，但疗效肯定。张学民等[15]自拟健脾补肾方治疗肿瘤相关性贫血，其纠正贫血的疗效肯定，可明显改善贫血的相关证候，同时对肿瘤患者也有免疫提升作用，更有利于肿瘤的治疗。

4 结论与展望

综上所述，部分肿瘤患者对 EPO 反应差，且有不支持其用于非放化疗贫血及晚期肿瘤者，EPO 在用药后平均 4 周才出现疗效，疗程较长，而且治疗剂量宜大，价格昂贵，只有极少数病人可获益。因此，积极探索防治癌性贫血的有效治疗药物和手段，对提高肿瘤临床疗效，改善患者生活质量及预

后，降低医疗成本等均具有重要意义。

现代研究表明，中医药对于防治癌性贫血具有明确的临床疗效。中药通过神经—内分泌—免疫调节网络的整体作用来调控机体内部功能，维持内环境稳定，对于增强肿瘤细胞对放化疗敏感性、调整癌症患者机体内环境平衡、减轻放化疗毒副作用及改善肿瘤患者生活质量有较好的临床疗效，在阻止肿瘤生长及扩散方面亦有特定作用，且在降低医疗成本方面具有重要意义。

中药方剂起效缓慢，汤剂熬制较繁琐，部分患者不能坚持长期服用影响疗效。中药药物作用尚未完全明确，今后应着重研究分析其作用机制，挖掘循证证据，增强治疗特异性，并着重中成药研究，以便患者服用治疗，更好地提高患者生活质量。

[参考文献] (References)

[1] 乔明洲，刘向阳，钟宏. 肿瘤相关性贫血[J]. 中国医刊，2005，40 (9)：526～528.
QIAO M Z，LIU X Y，ZHONG H. Anemia with cancer[J]. Chinese Journal of Medicine，2005，40(9)：526～528. (in Chinese)

[2] 叶兰，潘祥林，于冠英. 癌性贫血的临床研究进展[J]. 山东医药，2007，47 (25)：111～112.
YE L，PAN X L，YU G Y. The progress in clinic research of anemia with cancer[J]. Shandong Medical Journal，2007，47(25)：111～112. (in Chinese)

[3] 邓燕明，王巍，张华，等. 重组人红细胞生成素治疗癌性贫血的临床观察[J]. 南方医科大学学报，2007，27 (7)：1102～1103.
DENG Y M，WANG W，ZHANG H，et al. Clinical observation of the treatment of EPO with cancer related anemia[J]. J. South Med. Univ.，2007，27(7)：1102～1103. (in Chinese)

[4] KITANO T，TADA H，NISHIMURA T，et al. Prevalence and incidence of anemia in Japanese cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. Int. J. Hematol.，2007，86(1)：37～41.

[5] HURTER B，BUSH N J. Cancer-related anemia：clinical review and management updata[J]. Clinical Jounal of Oncology Nursing，2007，11(3)：349～359.

[6] 潘湘寿. 癌性贫血的研究进展[J]. 临床荟萃，2006，21 (21)：1588～1589.
PAN X S. The progress in research of anemia with cancer[J]. Clinical Focus，2006，21 (21)：1588～1589. (in Chinese)

[7] 林果为，王小钦. 提高肿瘤相关性贫血的诊断和治疗水平[J]. 肿瘤，2008，28 (9)：727～729.
LIN G W，WANG X Q. Improving the diagnosis and treatment for cancer-related anemia[J]. Tumor，2008，28(9)：727～729. (in Chinese)

[8] 李睿，于观贞，王喜，等. 肿瘤相关贫血、肿瘤病理状况与胃癌患者生存预后的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志，2008，13 (8)：704～708.
LI R，YU G Z，WANG X，et al. The relationship between pre-treatment anemia and survival time in patients with gastric cancer[J]. Chinese Clinical Oncology，2008，13(8)：704～708. (in Chinese)

[9] 姜秋颖，信涛，杨宇，等. 应用重组人红细胞生成素改善肿瘤相关性贫血患者生活质量的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复，2004，8 (20)：4087.
JIANG Q Y，XIN T，YANG Y，et al. The influence of EPO in improve the quality of patient with cancer related anemia[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research，2004，8(20)：4087. (in Chinese)

[10] BLOHMERA J U，DUNSTB J，HARRISONC L，et al. Cancer-related anemia：biological findings，clinical implications and impact on quality of life[J]. Oncology，2005，68(Suppl.)：12～21.

[11] BIRGEGARD G，AAPRO M S，BOKERNEYE C，et al. Cancer-related anemia：pathogenesis，prevalence and treatment[J]. Oncology，2005，68(Suppl.)：3～11.

[12] BARRETT-LEE P，BOKEMEYER C，GASCÓN P，et al. Management of cancer-related anemia in patients with breast or gynecologic cancer：new insights based on results from the european cancer anemia survey[J]. Oncologist，2005，10(9)：743～757.

[13] 肖志华，于丁. 肿瘤相关性贫血及其治疗[J]. 肿瘤防治研究，2008（增）：56～58.
XIAO Z H，YU D. Cancer related anemia and its treatment[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment，2008(Suppl.)：56～58.（in Chinese)

[14] STASI R，ABRIANI L，BECCAGLIA P，et al. Cancer-related fatigue：evolving concepts in evaluation and treatment[J]. Cancer，2003，98(9)：1786～1801.

[15] 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（4）：25～26.
ZHANG X M，QIAN G，CHEN J. Clinical observation in the treatment of cancer related anemia with prescription of nourish spleen and kidney[J]. Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine，2007，38(4)：25～26.（in Chinese)

[16] 刘杰，李忠，侯丽，等. 对癌性贫血的中医用药思路探讨[J]. 中国中医基础医学杂志，2006，12（1）：53～54.
LIU J，LI Z，HOU L，et al. A train of thought in treatment of cancer related anemia with TCM[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine，2006，12(1)：53～54.（in Chinese)

[17] 富琦，张萃，张青，等. 肺癌合并单纯红细胞再生障碍性贫血1例[J]. 疑难病杂志，2007，6（2）：104.
FU Q，ZHANG C，ZHANG Q，et al. A case of lung cancer with pure red cell aplastic anemia[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases，2007，6(2)：104.（in Chinese)

[18] 中华人民共和国卫生部，卫医发［2000］184号. 临床输血技术规范[S]. 2000.
Ministry of Health of the People's Republic of China，MoH Medical File［2000］No. 184. Clinical transfusion technology standardization[S]. 2000.（in Chinese)

[19] 姜永生，于世英. 重组人促红细胞生成素在肿瘤相关性贫血中的应用[J]. 中国新药杂志，2005，14（8）：961～964.
JIANG Y S，YU S Y. Clinical use of recombinant human erythropoietin in cancer-related anemia[J]. Chinese New Drugs Journal，2005，14(8)：961～964.（in Chinese)

[20] 陆勤，方拥早. 肿瘤性贫血血清Epo与Hb浓度相关性研究[J]. 浙江中西医结合杂志，2003，13（12）：736～737.
LU Q，FANG Y Z. Study on the relationship between serum Epo and Hb level in anemia children due to tumor[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine，2003，13(12)：736～737.（in Chinese)

[21] 王玉斌，陈文俊，郑维锷，等. 大剂量/常规剂量促红细胞生成素治疗癌性贫血的随机对比研究[J]. 实用中西医结合临床，2007，7（2）：1～2，4.
WANG Y B，CHEN W J，ZHENG W E，et al. Randomized comparison the clinical trial of high or common-dose erythromycin treatment in anemic patients with cancer[J]. Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine，2007，7(2)：1～2，4.（in Chinese)

[22] QUIRT I，ROBESON C，LAU C Y，et al. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy[J]. Journal of Clinical Oncology，2001，19(21)：4126～4134.

[23] WITZIG T E，SILBERSTEIN P T，LOPRINZI C L，et al. Phase III，randomized，double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy[J]. Journal of Clinical Oncology，2005，23(12)：2606～2617.

[24] CORNES P，COIFFIER B，ZAMBROWSKI J J，et al. Erythropoietic therapy for the treatment of anemia in patients with cancer：a valuable clinical and economic option[J]. Current Medical Research and Opinion，2007，23(2)：357～368.

[25] CORTESI E，GASCÓN P，HENRY D，et al. Standard of care for cancer-related anemia：improving hemoglobin levels and quality of life[J]. Oncology，2005，68(Suppl.)：22～32.

[26] 王志强，张力，徐菲. 重组人红细胞生成素每周1次疗法治疗肿瘤相关性贫血的疗效探讨——附39例报告[J]. 新医学，2006，37（3）：160～162.
WANG Z Q，ZHANG L，XU F. The study in therapy of tumor-associated anemia with recombinant human erythropoietin for 1 week：report of 39 cases[J]. New Chinese Medicine，2006，37(3)：160～162.（in Chinese)

[27] VALLEY A W. Overview of cancer-related anemia：focus on the potential role of darbepoetin alfa[J].

Pharmacotherapy，2002，22(9)：150～159.

[28] LANGER C J，CHOY H，GLASPY J A，et al. Standards of care for anemia management in oncology：focus on lung carcinoma[J]. Cancer，2002，95(3)：613～623.

[29] PRIRKER R. Darbepoetin alfa for the treatment of cancer-related anemia：an update[J]. Expert Rev. Anticancer Tber，2004，4(5)：735～744.

[30] KILLIAN A D，GUPTA V，GOETZ A E. Cost analysis of erythropoietic-stimulating therapy dosing in oncology inpatients[J]. Ann. Pharmacother，2006，40(3)：421～426.

[31] MORREALE A，PLOWMAN B，DELATTRE M，et al. Clinical and economic comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa[J]. Current Medical Research and Opinion，2004，20(3)：381～395.

[32] 孙倩，李瑞君，李利华. 30 例应用重组人红细胞生成素治疗癌性贫血疗效观察[J]. 中国肿瘤临床，2004，31 (13)：769～770.
SUN Q，LI R J，LI L H，et al. Clinical observation in the treatment of recombinant human erythropoietin with 30 cases cancer related anemia patients[J]. Chinese Oncology Clinical，2004，31(13)：769～770. (in Chinese)

[33] STASI R，AMADORI S，LITTLEWOOD T J，et al. Management of cancer-related anemia with erythropoietic agents：doubts，certainties，and concerns[J]. Oncologist，2005，10(7)：539～554.

[34] KONSTANTINOPOULOS P A，KARAMOUZIS M V，PAPVASSILIOU A G. Selective modulation of the erythropoietic and tissue-protective effects of erythropoietin：time to reach the full therapeutic potential of erythropoietin[J]. Biochimica et Biophysica Acta，2007，1776(1)：1～9.

[35] 秦瑞，吴达荣，胡俊，等. 晚期癌性贫血患者血清促红细胞生成素的检测及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志，2006，5 (2)：107～108.
QIN R，WU D R，HU J，et al. Detection and clinical analyse of erythropoltin in patients witn advanced-cancer related anemia[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine，2006，5(2)：107～108. (in Chinese)

[36] 胡俊，秦瑞，毕向军. 血液肿瘤患者血清促红素水平及临床意义[J]. 实用全科医学，2007，5 (8)：687～688.
HU J，QIN R，BI X J. Level of serum erythropoietin and clinical analysis in patients with hematologic malignancies[J]. Applied Journal of General Practice，2007，5(8)：687～688. (in Chinese)

[37] 吴一龙. 美国 FDA 警示：癌症患者需慎用红细胞生成素[J]. 循证医学，2007，7 (1)：1.
WU Y L. US FDA warning：cancer patients need to be used erythropoietin with caution[J]. The Journal of Evidernce-Based Medicine，2007，7(1)：1. (in Chinese)

[38] LANGER C J，HIRSCH F R，CORTES-FUNES H，et al. Targeted molecular mechanisms of epoetin alfa[J]. Lung Cancer，2003，41(Suppl.)：133～145.

[39] 李梅，吕跃，陈晓勤，等. 促红细胞生成素受体在食管癌组织中的表达及其与微血管密度的相关性[J]. 癌症，2008，27 (1)：52～57.
LI M，LV Y，CHEN X Q，et al. Expression of erythropoietin receptor in esophageal carcinoma and its correlation to microvessel density[J]. Chinese Journal of Cancer，2008，27(1)：52～57. (in Chinese)

[40] 宋华，孙颖浩. 促红细胞生成素及受体在肿瘤中表达与作用研究近况[J]. 实用医药杂志，2008，25 (5)：617～619.
SONG H，SUN Y H. The expression and recent research of erythropoietin and its receptor in tumor[J]. Practical Journal of Medicine & Pharmacy，2008，25(5)：617～619. (in Chinese)

[41] 何卫国. 健脾补肾法治疗血液病举隅[J]. 现代中西医结合杂志，2007，16 (19)：2706～2707.
HE W G. The example of blood diseases treatment with the method of nourishing spleen and kidney[J]. Modern Journd of Integrated Traditlonal Chinese and Western Medicine，2007，16(19)：2706～2707. (in Chinese)

[42] 江汉奇. 辨证分型治疗贫血浅识[J]. 实用中医内科杂志，2008，22 (3)：61～62.
JIANG H Q. The acquisition of cure anemia according to dialectical classification[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine，2008，22(3)：61～62. (in Chinese)

[43] 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 X. The experience of cure cancer related anemia with the method of nourish blood[J]. Liaoning TCM Journal，

2007，34(6)：777～778.（in Chinese）

[44] 孙伟芬，王惠杰，刘宪俊，等. 紫参汤治疗癌性贫血47例疗效观察[J]. 福建中医药，2000，31（1）：17～18.
SUN W F，WANG H J，LIU X J，et al. Clinical observation with the Zishentang in the treatment of cancer-related anemia of 47 cases[J]. Fujian Journal of TCM，2000，31(1)：17～18.（in Chinese）

[45] 刘永叶，谢晓冬，屈淑贤. 自拟芪贞汤治疗肿瘤相关性贫血临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志，2006，16（5）：310～312.
LIU Y Y，XIE X D，QU S X. Clinical observation with the Qizhentang in the treatment of cancer-related anemia[J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine，2006，16(5)：310～312.（in Chinese）

[46] 陈玉春，王碧英，高依卿. 八珍汤对红细胞生成素影响的动物实验研究[J]. 上海中医药杂志，2000（4）：45～46.
CHEN Y C，WANG B Y，GAO Y Q. Experimental research on influence of “eight treasures decoction” on erythropoietin in animal[J]. Shanghai Journal of TCM，2000(4)：45～46.（in Chinese）

[47] 陆运鑫，罗昌国，黄丁平，等. 温肾健脾补血法治疗肿瘤相关性贫血临床疗效观察[J]. 中国实用医学，2008，3（2）：95～96.
LU Y X，LUO C G，HUANG D P，et al. Clinical observation in the treatment of cancer-related anemia with nourishing spleen，kidney and blood[J]. Chinese Practical Medicine，2008，3(2)：95～96.（in Chinese）

[48] 马力平. 红归参汤药膳治疗贫血22例观察[J]. 广西中医学院学报，1999，16（3）：81～82.
MA L P. Clinical observation in treatment of anemia with Hongguishentang from 22 cases[J]. Journal of Guangxi College of TCM，1999，16(3)：81～82.（in Chinese）