

铁剂在肿瘤相关性贫血治疗中的临床应用

孙红旗,王紫愉,刘维,翟所迪*

北京大学第三医院 药剂科,北京 100191

【摘要】 肿瘤相关性贫血(CRA)是恶性肿瘤的常见并发症,严重影响患者的生活质量及生存期。单药铁剂或铁剂联合红细胞生成刺激剂(ESA)治疗CRA可一定程度上改善患者的贫血状况。目前,临床在用的口服铁剂和静脉铁剂有多种类型,使用剂量、注意事项、不良反应及临床效果等方面各有差异。本文对于铁剂单用或联合ESA治疗CRA研究进展进行综述。

【关键词】 铁剂;肿瘤相关性贫血;补铁治疗

【中图分类号】 R556;R977.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)08-0023-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.08.005

Clinical application of iron supplementation in the treatment of cancer related anemia

SUN Hong-qi, WANG Zi-yu, LIU Wei, ZHAI Suo-di*

Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 Cancer related anemia (CRA) was a common complication of malignancies, which significantly affects the patient's life quality and survival. Iron supplementation alone or with erythropoiesis stimulating agent (ESA) can relieve the symptoms of CRA patients to some degree. At present, there were many types of oral and intravenous iron supplementation used clinically, and they differed in dosage, precautions, adverse reactions and clinical effects. This article reviewed the research progress of iron alone or combined with ESA in the treatment of CRA.

【Key words】 iron supplementation; cancer-related anemia; iron supplementation therapy

肿瘤相关性贫血(cancer related anemia, CRA)是肿瘤患者本身或者治疗过程中发生的贫血,是恶性肿瘤常见的并发症之一,能显著影响肿瘤的临床治疗效果和患者的生存质量及生存期^[1]。一项2004年欧洲肿瘤贫血调查结果显示,肿瘤患者贫血的发生率为53.7%,轻度贫血患者为29.3%,重度贫血患者为1.3%,且贫血患者体能状况总体较差^[2]。根据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)^[3]和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)^[4]贫血分级标准,CRA严重程度根据患者血红蛋白水平可分为4个等级:1级/轻度(90 g/L~正常值下线)、2级/中度(60 g/L~<90 g/L)、3级/重度(30 g/L~<60 g/L)、4级/极重度(<30 g/L)^[5]。2019年一项调查研究结果显

示,我国CRA发生率为49.24%(轻度贫血28.8%、中度贫血15.9%、重度贫血3.7%、极重度贫血0.8%)。在不同肿瘤类型中,CRA发生率最高的前3位肿瘤分别是泌尿系统肿瘤(62.89%)、妇科肿瘤(60.32%)和胃肠道肿瘤(51.13%)^[6]。

CRA由多方面因素引起,包括肿瘤本身、肿瘤患者营养状况以及接受的抗肿瘤治疗方案等。此外,铁缺乏(iron deficiency, ID)和缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)在肿瘤患者人群中也非常普遍。IDA是指由于铁元素缺乏导致红细胞生成减少而引起的贫血,是贫血中最常见的一种类型,也是ID发展的最终结局^[7]。Aapro等^[8]报道癌症患者中ID的患病率在32%~60%之间,其中大多数患者同时存在IDA。

*通信作者:翟所迪, E-mail: zhaisuodi@163.com

因此,对于肿瘤贫血患者补充适量铁,是CRA的重要治疗方法。目前,临床治疗CRA的主要方法有输血、应用红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agent, ESA)和铁剂等。本文对于铁剂在CRA患者治疗中的现状及进展进行综述。

1 口服与静脉铁剂特点

1.1 口服铁剂

对于慢性轻度缺铁性贫血,口服铁剂是一种方便、经济、有效的治疗手段。但是,口服铁剂的胃肠道反应通常较大,导致其在部分贫血患者中使用受限,如老人、存在妊娠相关胃肠道症状的妇女、无法通过口服补铁或伴有胃肠基础疾病的患者、不耐受铁剂的胃肠道不良反应的患者。另外,口服铁剂补铁速度缓慢,需要较长的疗程,对于CRA患者,特别是胃肠肿瘤切除术后的贫血患者,口服铁剂吸收不佳,加之患者进食受影响,口服补铁亦不能满足此类患者短时间内铁需求。

临床常用的口服铁剂可分为无机铁(如硫酸亚铁)与有机铁(如右旋糖酐铁)。制剂含铁量从10%~50%不等。无机铁对于胃肠道黏膜的刺激性相对较大,以硫酸亚铁为著,在服用时需要同服维生素C以保持亚铁形式。有机铁在肠道中能以分子形式完整地吸收,吸收率较高,胃肠道刺激相对较少。

1.2 静脉铁剂

静脉铁剂在一定程度上克服了口服铁剂的使用局限性。铁剂经静脉直接进入机体后被单核巨噬细胞吞噬,多贮存于肝、脾和骨髓内,在单核巨噬细胞内活性铁从碳水化合物外壳中释放出来,部分与铁蛋白结合进入细胞内储存,部分与转铁蛋白结合运送到幼稚红细胞及其他细胞表面的转铁蛋白受体上,进而促成血红蛋白和红细胞的成熟^[9]。静脉铁剂能够更快地升高血红蛋白水平,可更快地满足患者铁需求并减少输血量,在CRA治疗应用也较多。

目前临床常用的静脉铁剂有低分子右旋糖酐铁、蔗糖铁、异麦芽糖酐铁等,见表1。在国内上市的静脉铁剂主要有右旋糖酐铁注射液(如科莫非等)、蔗糖铁注射液(如维乐福等)、异麦芽糖酐铁1000注射液(莫诺菲)。不同种静脉铁剂主要区别是铁糖类配体不

同,因而使得各种药物的生产价格、补足全剂量所需注射次数及治疗时间、使用注意事项有一定的差异。另外,静脉铁剂进入体内后由于结构的不稳定性可能释放出游离铁,而血中游离铁过量则可能导致铁中毒等一些不良反应,因此有些制剂无法一次性补充足量铁,静脉铁剂的单次最大输注剂量主要由其在体内的稳定性决定。

右旋糖酐铁包括高分子和低分子右旋糖酐铁,高分子右旋糖酐铁(如Imferon)为临床首个静脉铁剂,其过敏反应风险也较为突出。低分子右旋糖酐铁(如科莫非)可以单次大剂量(总剂量)输注,减少患者输注次数,且发生严重过敏反应的风险远远低于高分子右旋糖酐铁。静脉蔗糖铁一般需根据血红蛋白水平计算补铁总剂量,常规单次剂量为100~200 mg,输注频率一般不超过每周3次。使用静脉右旋糖酐铁或者蔗糖铁之前,为避免患者输注时出现严重过敏反应,应给予患者试验剂量,观察患者无明显过敏反应后可常规输注。

异麦芽糖酐铁1000为国内上市不久的新一代高剂量静脉铁剂,可实现一次足剂量输注,纠正铁缺乏,提升患者用药依从性。其2009年在欧洲获批,目前已在包括美国及欧盟等30多个国家和地区上市使用。异麦芽糖酐铁1000药物分子为矩阵式结构,紧密结合铁原子,稳定控制铁释放,对于体内游离铁影响极低,解决了大剂量静脉铁剂进入体内释放过量游离铁产生毒性而无法一次性足剂量给药的问题。同时,异麦芽糖酐铁过敏反应发生率极低,使用之前也不必行过敏试验^[10-11]。

2 铁剂在肿瘤相关性贫血治疗中的应用

输注红细胞或全血是治疗CRA的主要方法,对于满足输血指征的患者可给予输血,对于不宜输血或不满足输血指征的CRA患者,可参考指南给予ESA治疗和(或)补铁治疗^[12]。CRA分为绝对性铁缺乏(absolute iron deficiency, AID, 定义为铁蛋白水平 $\leq 30 \mu\text{g/L}$ 且转铁蛋白饱和度 $< 20\%$)和功能性缺铁(functional iron deficiency, FID, 定义为铁蛋白 $30 \sim 800 \mu\text{g/L}$ 且转铁蛋白饱和度 $20\% \sim 50\%$),不同类型的CRA指南中给予了不同的推荐意见,见表2。

表1 不同静脉铁剂的特性

药物	糖类配体	结构稳定性	分子量($\times 10^3$)	用前试验	铁含量(mg/mL)	单次最大用量	推荐用法用量	输注时间
高分子右旋糖酐铁	右旋糖酐(分支多糖)	非常稳定	265	是	50	100 mg	日剂量 ≤ 100 mg	≥ 60 min(100 mg)
低分子右旋糖酐铁	右旋糖酐(分支多糖)	非常稳定	165	是	50	20 mg/kg	每日100~200 mg, 每周2~3次	≥ 15 min(25 mg) ≥ 30 min(剩余量)
葡萄糖酸钠铁	葡萄糖酸钠(单糖)	不稳定	289~444	否	12.5	125 mg	每次125 mg	> 60 min(125 mg)
蔗糖铁	蔗糖(二糖)	较稳定	43	是	20	200~500 mg	每日100~200 mg, 每周2~3次	≥ 15 min(100 mg) ≥ 30 min(200 mg)
羧基麦芽糖铁	羧基麦芽糖(分支多糖)	非常稳定	150	否	50	15 mg/kg (最高为1000 mg)	需要补铁总量分2次,间隔7 d	≥ 6 min(200~500 mg) ≥ 15 min(500~1000 mg)
纳米氧化铁	羧甲基葡聚糖(分支多糖)	非常稳定	750	否	30	未提及	首次510 mg,3~8 d后可继续给予510 mg	≥ 15 min(510 mg)
异麦芽糖酐铁	线性异麦芽糖酐(线性低聚糖)	非常稳定	150	否	100	20 mg/kg	第1次尽可能20 mg/kg	≥ 15 min(≤ 1000 mg) ≥ 30 min(> 1000 mg)

表2 国内及国际相关指南对于铁剂治疗肿瘤相关性贫血的推荐意见

指南/指南制定者	推荐意见
美国国家综合癌症网络 ^[13]	对于AID患者,建议口服或静脉补铁;对于FID患者,建议静脉补铁联合促红细胞生成治疗
美国血液病学会/美国肿瘤学会 ^[14]	建议监测血铁、总铁结合能力、饱和转铁蛋白、铁蛋白水平;应考虑在所有接受ESA治疗的患者中使用铁补充剂;对于有缺铁迹象的患者,应调查并纠正缺铁的原因
欧洲肿瘤学会 ^[15]	对于AID患者,建议静脉补铁;对于FID患者,建议静脉补铁1000 mg联合ESA治疗
欧洲癌症治疗研究组织 ^[16]	Hb降低至 ≤ 110 g/L,或Hb降低了 ≥ 20 g/L或有AID/FID时,应考虑静脉补铁;如果考虑进行ESA治疗,补铁应在ESA治疗开始前进行;对于AID患者,静脉铁剂治疗应该独立于实际的Hb水平(B级证据);所有因FID而有症状的患者都应纠正缺铁(B级证据)
奥地利共识 ^[17]	AID肿瘤患者应该给予静脉铁剂(B级证据);由FID导致有症状的肿瘤患者建议给予静脉铁剂(A级证据);计划或正在使用ESA的由化疗引起贫血的患者,建议ESA与静脉铁剂联合使用(B级证据)
意大利医学肿瘤学协会 ^[18]	对于AID患者,建议静脉补铁;接受ESA治疗的患者,尤其FID患者应联合静脉铁剂(B级证据);铁应通过对血清铁蛋白和TSAT水平的充分评估来支持
肿瘤相关性贫血临床实践指南 ^[12]	非化疗相关肿瘤相关性贫血,建议根据情况对患者进行补铁治疗;推荐采用静脉注射蔗糖铁;肿瘤化疗引起的贫血,在使用促红细胞生成素的同时,建议根据情况对患者进行补铁治疗;推荐采用静脉注射蔗糖铁
中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识 ^[5]	对于AID患者,须行补铁治疗;对于口服铁剂不耐受或补铁治疗反应较弱的患者,推荐使用肠道外铁剂

注:AID表示绝对性缺铁;FID表示功能性缺铁;ESA表示红细胞生成刺激剂;Hb表示血红蛋白;TSAT表示转铁蛋白饱和度

2.1 单药铁剂在肿瘤相关性贫血治疗中的应用

口服铁剂将血红蛋白水平提高 20 g/L 的时间为 3~4 周,对于轻度、铁吸收健全、可耐受铁剂不良反应的 CRA 患者,可以考虑给予口服铁剂,其使用方便、费用较低^[17]。

静脉铁剂相比口服铁剂,可以有效提升血红蛋白水平、减少输血次数,起效更快,3 周左右即可达到最大疗效,且能改善生活质量^[19-28]。Birgegard 等^[29]进行的全球多中心研究,纳入 350 名贫血的癌症患者,分别使用异麦芽糖酐铁与口服铁剂对比,结果表明,异麦芽糖酐铁的耐受性优于口服铁剂,4 周后患者的疲劳明显减轻。对于 AID 及有症状的 FID 患者,推荐使用静脉铁剂治疗^[5,15]。

此外,Candelaria 等^[30]的研究显示,宫颈癌贫血患者隔日 1 次肌肉注射聚麦芽糖铁 100~200 mg,治疗 1 周后的血红蛋白水平明显高于输血组。Oliver Ng 等^[31]的研究也显示,食管胃腺癌贫血的患者,在化疗前使用异麦芽糖酐铁,可以提高患者的生活质量。

2.2 铁剂联合红细胞生成刺激剂在肿瘤相关性贫血治疗中的应用

在实际临床治疗中,对于一些中重度 CRA 患者,除给予输血治疗,ESA 联合铁剂的应用比较广泛。

长期使用 ESA 的患者,体内储备于网状内皮系统中的铁由于受 ESA 的刺激,快速生成红细胞的过程中被大量地转运至骨髓并耗竭,导致铁储备降低可能无法支持后续造血的需求,进而可能影响后续 ESA 的效果^[32]。国际上大多肿瘤贫血治疗指南都推荐 CRA 患者接受促红细胞生成素治疗 FID,并有选择的在部分患者中考虑静脉补铁联合促红细胞生成素治疗^[5,12-18]。

一项 Cochrane 系统评价结果也支持 ESA 联合铁剂对于化疗引起的贫血治疗是获益的。该研究纳入 8 项随机对照试验共 2087 名患者,结果显示与单独使用 ESA 相比,ESA 联合铁剂可以改善患者的造血反应 ($RR=1.17, 95\%CI: 1.09 \sim 1.26, P<0.0001$),铁剂与 ESA 联合使用可能会降低输血风险并改善血红蛋白水平 ($RR=0.74, 95\%CI: 0.60 \sim 0.92, P=0.007$)^[33]。

2.2.1 口服铁剂联合红细胞生成刺激剂 一项研究评估未接受过抗肿瘤治疗的实体瘤合并慢性贫血患者给予促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 联合口服铁剂对于患者的生活质量影响,研究纳入 100 例患

者随机分为两组,研究周期为最长 24 周,对照组给予每日 1 次 200 mg 铁剂口服,研究组给予口服铁剂 200 mg qd + EPO 4000 U 每周 1 次,皮下注射。结果显示,研究组患者血红蛋白水平升高明显高于对照组 ($P<0.001$)。患者的生活质量改变通过线性模拟自我评价量表与癌症治疗功能评估贫血量表调查问卷评估,研究组较对照组的患者生活质量有更明显改善,患者生活质量与美国东部肿瘤协作组评分的改善及血红蛋白的增加呈正相关^[34]。

2.2.2 静脉铁剂联合红细胞生成刺激剂 一项不同补铁方法(口服琥珀酸亚铁和静脉注射蔗糖铁)联合 ESA 治疗 CRA 的研究,发现静脉铁剂联合重组人促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rhEPO) 治疗有较好的效果,其中每周 2 次静脉补铁联合 rhEPO 效果最好^[35]。在多数指南和共识中也推荐静脉铁剂联合 ESA 治疗。一项评估静脉补铁对癌症或化疗引起贫血患者 ESA 治疗的潜在健康经济影响的研究,纳入 8 项相关的随机对照研究共 1555 例患者,结果发现静脉补铁剂联合 ESA 可能是 CRA 患者更经济可行的治疗选择^[36]。

Schiavetto 等^[37]对铁剂在 ESA 治疗肿瘤相关性贫血过程中的作用进行了分析,认为无论是 FID 或者不缺铁患者,都应该使用 ESA 联合静脉铁剂治疗并应纳入临床指南,且适当的补充铁剂可以使更多肿瘤相关性贫血患者从 ESA 治疗中获益,提高 ESA 在肿瘤治疗中的成本效益。

2.2.3 红细胞生成刺激剂联合铁剂疗法尚存争议

现在仍有研究结果认为铁剂联合 ESA 对于患者未获益,而且更容易发生不良反应。一项 III 期临床试验入组 502 例患者,全部接受每 3 周 1 次的阿法达贝泊(一种 ESA)治疗后,随机分为 3 组(A 组给予每 3 周 1 次静脉葡萄糖酸亚铁 185.3 mg; B 组给予每日口服硫酸亚铁 325 mg; C 组为口服安慰剂组),治疗 16 周以后进行相关评估。结果发现,各组在红细胞生成反应率上无差异 ($P=0.75$),需要输注红细胞的患者比例、生活质量的改善或阿法达贝泊的剂量方面也没有差异,而静脉补铁组更可能容易出现不良反应^[38]。不过该研究得到的阴性结果仍值得进一步探索研究。

对于 ESA 在 CRA 患者中使用,也有研究认为其可能增加患者死亡风险^[39]。ESA 联合铁剂对于患者生

存期及死亡率的影响目前还没有足够的研究证据。

铁剂用于CRA疗效是肯定的。对于铁剂是否联合ESA,要根据患者的原发疾病和贫血状况,并综合评估患者使用ESA中可能发生缺铁风险及预期获益情况,对于AID患者给予联合静脉铁剂,对于FID患者且无补铁禁忌证者,可根据情况联合铁剂治疗。

综上,铁剂在单药或联合ESA治疗CRA中发挥着重要作用。静脉铁剂在治疗CRA过程中使用更为广泛,可以改善患者贫血状况和生活质量。而关于铁剂与ESA联合治疗CRA是否利大于弊这一问题,虽然现存相悖的研究结果,但主流观点仍推荐静脉铁剂与ESA联合治疗。随着新型铁剂的不断研发,补铁治疗更为方便、安全化,这些都可能促进铁剂在CRA中应用。铁剂乃至新型铁剂的使用能让更多CRA患者治疗获益,这是大家所期待的,但仍需要大样本、高质量的临床研究证据支持。

【参考文献】

- [1] Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(7):167-172.
- [2] 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.
- [3] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27)[2021-04-25]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/Archive/CTCAE_5.0_2017-11-27_QuickReference.pdf.
- [4] World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity[EB/OL]. (2011-10-02)[2021-04-25]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1.
- [5] 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.中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[J].中国肿瘤临床,2019,46(17):869-875.
- [6] 宋正波,罗素霞,张沂平,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.
- [7] Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anemia in pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Ob, 2012, 26(1):3-24.
- [8] Aapro M, Österborg A, Gascon P, et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of iv iron[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(8):1954-1962.
- [9] Sheftel A D, Mason A B, Ponka P. The long history of iron in the universe and in health and disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(3):161-187.
- [10] Jahn M R, Andreasen H B, Futterer S, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 78(3):480-491.
- [11] Reinisch W, Staun M, Tandon R K, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous Iron Isomaltoside 1000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED)[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(12):1877-1888.
- [12] 中国临床肿瘤学会,肿瘤相关性贫血专家委员会.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,2015,35(11):921-930.
- [13] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer and chemotherapy-induced anemia. 2018, V3 [EB/OL]. (2018-08-03)[2021-04-21]. <http://www.nccn.org/index.asp>.
- [14] Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update[J]. Blood Adv, 2019, 3(8):1197-1210.
- [15] Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4):S96-S110.
- [16] Aapro M S, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents[J]. Oncologist, 2008, 13(Suppl 3):S33-S36.
- [17] Ludwig M, Evstatiev R, Kornek G, et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients[J]. Wien Klin Wochenschr, 2015, 127(23/24):907-919.
- [18] Sbrana A, Antonuzzo A, Brunello A, et al. Management of anemia in patients with cancer: 2019 Italian Association of Medical Oncology (AIOM) guidelines[J]. Tumori, 2020, 106(5):1-9.
- [19] Borstlap W A A, Stellingwerf M E, Moolla G D, et al. Iron therapy for the treatment of preoperative anaemia in patients with colorectal carcinoma: a systematic review[J]. Colorectal Dis, 2015, 17(12):1044-1054.
- [20] Goodnough L T, Skikne B, Bruguera C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis[J]. Blood, 2000, 96(3):823-833.
- [21] Goddard A F, James M W, McIntyre A S, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia[J]. Gut, 2011, 60(10):1309-1316.
- [22] 陈会欣,张宇,王顺.静脉铁剂治疗肿瘤性贫血的有效性分析[J].中国输血杂志,2019,32(10):45-48.
- [23] 马志强,葛军娜,于健春,等.术前单用静脉铁剂对胃肠肿瘤相关性贫血的治疗作用[J].基础医学与临床,2012,32(6):669-672.
- [24] Yoon H M, Kim Y W, Nam B H, et al. Intravenous iron supplementation may be superior to observation in acute isovolemic anemia after gastrectomy for cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(7):1852-1857.
- [25] Borstlap W A, Borstlap C J, Tytgat K M, et al. Multicentre randomized controlled trial comparing ferric (III) carboxymaltose infusion with oral iron supplementation in the treatment of preoperative anaemia in colorectal cancer patients[J]. BMC Surg, 2015, 15:78.
- [26] 陈慧莉,师文静,姜飞.晚期恶性肿瘤相关缺铁性贫血调查及静

- 脉铁剂治疗观察[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(14): 143-145.
- [27] 林凯, 吴兴花. 静脉铁剂对胃肠肿瘤相关性贫血的疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(25): 3532-3533.
- [28] 郑和健, 李佳芯. 铁剂静脉注射与铁剂口服治疗胃肠肿瘤相关性贫血疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(2): 8-9.
- [29] Birgegard G. A Randomized noninferiority trial of intravenous iron isomaltoside versus oral iron sulfate in patients with non-myeloid malignancies and anemia receiving chemotherapy: the PROFOUND trial [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(4): 402-414.
- [30] Candelaria M, Cetina L, Dueñas-Gonzalez A. Anemia in cervical cancer patients: implications for iron supplementation therapy[J]. *Med Oncol*, 2005, 22(2): 161-168.
- [31] Oliver Ng O, Keeler B, Simpson J A, et al. Feasibility of intravenous iron isomaltoside to improve anemia and quality of life during palliative chemotherapy for esophagogastric adenocarcinoma[J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(7): 1106-1117.
- [32] Weiss G, Goodnough L T. Anemia of chronic disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 1011-1023.
- [33] 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, 2(2): CD009624.
- [34] Mystakidou K, Kalaidopoulou O, Katsouda E, et al. Evaluation of epoetin supplemented with oral iron in patients with solid malignancies and chronic anemia not receiving anticancer treatment[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(5): 3495-3500.
- [35] 张洽, 王春光, 刘永立. 不同补铁方法联合ESA治疗肿瘤相关性贫血[J]. 中国实用医药, 2019, 14(15): 11-13.
- [36] Szucs T D, Blank P R, Schwenkglenks M, et al. Potential health economic impact of intravenous iron supplementation to erythropoiesis-stimulating agent treatment in patients with cancer- or chemotherapy-induced anemia[J]. *Oncology*, 2011, 81(1): 45-49.
- [37] Schiavetto I, Pedrazzoli P, Basilico V, et al. Iron supplementation during treatment with erythropoiesis-stimulating agents for cancer-related anemia [J]. *Chemotherapy*, 2008, 54(6): 417-420.
- [38] Steensma D P, Sloan J A, Dakhil S R, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1): 97-105.
- [39] Rizzo J D, Brouwers M, Hurley P, et al. American society of clinical oncology/American society of hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(33): 4996-5010.

收稿日期: 2021-05-12 本文编辑: 杨昕