

· 实践与交流 ·

帕米帕利联合替莫唑胺治疗小细胞肺癌致骨髓抑制1例



杨宇晨¹, 赵宇婷¹, 李世琦², 官佳宇¹, 苏日古嘎², 孙岩岩³, 蔡智慧³

1. 内蒙古医科大学研究生院 (呼和浩特 010017)
2. 包头医学院研究生院 (内蒙古包头 014060)
3. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科 (呼和浩特 010017)

【摘要】 1例50岁男性广泛期小细胞肺癌患者使用帕米帕利联合替莫唑胺治疗, 5 d后出现发热伴乏力, 10 d后症状加重停药, 入院诊断为化疗后骨髓抑制(4级)。临床医师评估患者情况, 采用Naranjo's评估量表进行不良反应关联性评价, 判断骨髓抑制可能为帕米帕利和替莫唑胺共同诱导所致。经对症治疗后患者骨髓抑制缓解。本文探讨骨髓抑制与两药联合使用的相关性及处置措施, 简述骨髓抑制发病的危险因素、治疗和预防, 指导医务人员在使用类似方案过程中, 根据不同个体及时调整治疗方案, 加强药品不良反应监测与宣教, 为临床安全用药提供参考。

【关键词】 小细胞肺癌; 帕米帕利; 替莫唑胺; 骨髓抑制; 药品不良反应

One case of myelosuppression caused by pamiparib in combination with temozolomide in the treatment of small cell lung cancer

YANG Yuchen¹, ZHAO Yuting¹, LI Shiqi², GONG Jiayu¹, SU Riguga², SUN Yanyan³, CAI Zhihui³

1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China

2. Graduate School, Baotou Medical College, Baotou 014060, Inner Mongolia Autonomous Region, China

3. Department of Medical Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China

Corresponding author: CAI Zhihui, Email: czh444czh@126.com

【Abstract】 A 50-year-old male patient diagnosed with extensive stage small cell lung cancer was treated with pamiparib in combination with temozolomide. Five days later, the patient developed fever with fatigue. After 10 days, the patient stopped taking the drug due to worsening symptoms and was diagnosed with chemotherapy-induced myelosuppression (grade 4). The clinician evaluated the patient's condition and assessed the association of adverse reactions using the Naranjo's evaluation scale, and concluded that myelosuppression may be induced by the combination of pamiparib and temozolomide. After symptomatic treatment, the patient's myelosuppression recovered completely. This article discusses the correlation between myelosuppression and the combination of the two drugs, provides treatment measures for this situation, briefly describes the risk factors of myelosuppression, treatment and

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404055

通信作者: 蔡智慧, 博士, 主任医师, 研究生导师, Email: czh444czh@126.com

prevention, and guides medical personnel to adjust the treatment plan in time according to different individuals in the process of using similar programs, and strengthens the monitoring and education of adverse drug reactions, so as to provide references for safe drug use.

【Keywords】 Small cell lung cancer; Pamiparib; Temozolomide; Bone marrow suppression; Adverse drug reactions

小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 是一种高度侵袭性的神经内分泌肿瘤^[1]。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (poly ADP-ribose polymerase inhibitors, PARPi) 联合替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 在抗肿瘤方面具有明显的协同作用, 可能成为一种有前景的晚期 SCLC 治疗策略, 但 PARPi 和 TMZ 的骨髓抑制 (bone marrow suppression, BMS) 发生率均较高^[2-3]。BMS 是化疗常见的非特异性毒性反应, 也是影响化疗疗程、导致患者频繁输血、减少药物剂量甚至停止治疗的常见原因。PARPi 和 TMZ 两药联合时可能进一步加重 BMS, 2018 年欧洲肿瘤内科学会发布的帕米帕利联合 TMZ 治疗实体瘤的 I 期临床试验初步结果^[4]显示两药联用导致的常见不良反应有血小板减少症, 常见的 ≥ 3 级不良反应有中性粒细胞减少症。

本文报道 1 例帕米帕利联合 TMZ 治疗 SCLC 致重度 BMS 的案例, 并从不良反应与可疑药物关联性、发病机制、治疗和预防等方面进行讨论, 旨在引起医患重视, 并为临床安全用药提供参考。本研究已取得患者的书面知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者, 男, 50 岁, 身高 170 cm, 体重 74 kg, 身体质量指数 $25.6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。患者既往体健, 否认高血压、糖尿病、心脏病等慢性病史; 有 30 余年吸烟、饮酒史, 每日约 40 支烟, 饮酒约 50 mL; 否认家族遗传病史。患者 2022 年 3 月出现咳嗽咳痰, 咳白色黏痰, 伴右侧胸部针刺样疼痛, 自行服药后缓解。2022 年 9 月上述症状加重, 伴活动后气短, 外院诊断为右肺 SCLC 局限期。2022 年 9 月 28 日开始行 6 周期化疗 (依托泊苷 + 顺铂), 序贯放疗 30 次, 具体放疗方案不详, 末次治疗时间 2023 年 2 月 27 日。2023 年 3 月 27 日—4 月 7 日行预防性脑放疗 10 次, 期间出现中性粒细胞

计数 (N) $< 0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 采用美国常见不良事件通用术语标准 5.0 (CTCAE 5.0)^[5] 评定为 4 级 BMS, 经对症治疗后, 指标恢复至正常范围。2023 年 6 月 4 日外院核磁共振检查提示脑转移, 7 月 5 日开始口服帕米帕利胶囊 [百济神州 (苏州) 生物科技有限公司, 规格: 每粒 20 mg, 批号: 不详] 60 mg, q12h 联合 TMZ 胶囊 (默沙东, 规格: 每粒 100 mg, 批号: 不详) 300 mg, qd (d1-5), 期间未定期复查血常规。

2023 年 7 月 9 日患者出现间断发热及周身乏力症状, 未予处理。7 月 15 日因上述症状加重自行停用帕米帕利, 7 月 19 日来内蒙古自治区人民医院门诊就诊。血常规: 白细胞计数 (WBC) $0.25 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, N $0.02 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板计数 (Plt) $4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。7 月 20 日体检: T $36.3 \text{ }^\circ\text{C}$, P 78 次/min, R 20 次/min, BP 121/74 mmHg; 神志清, 精神状态一般, 右肺呼吸音低, 左肺呼吸音清, 未闻及明显干湿性啰音; 心率 78 次/min, 律齐, 未闻及明显病理性杂音; 腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 双下肢不肿。予入院治疗, 入院诊断: 化疗后 BMS (4 级); 中性粒细胞缺乏伴发热 (febrile neutropenia, FN); 右肺小细胞癌局限期 \rightarrow 广泛期; 淋巴结继发恶性肿瘤; 脑继发恶性肿瘤。

1.2 诊治经过

入院后完善相关检查。胸部 CT 示: 肺门增大, 伴多发支气管略狭窄, 右肺肺门及右肺纵膈旁斑片实变影; 考虑右肺多发炎性改变; 右肺下叶部分支气管内黏液栓; 双肺散在微结节; 右肺胸腔积液; 纵膈、肺门略增大淋巴结; 心包少量积液; 提示贫血。实验室检查: C 反应蛋白 (CRP) $93.26 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 降钙素原 $0.091 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。给予隔离、紫外线消毒病室、监测体温、口腔护理等处理预防感染; 输注去白细胞机采血小板和皮下注射重组人血小板生成素注射液 15 000 U 升血小板治疗; 皮下注射注射用重组人粒细胞刺激因子

(CHO 细胞) 250 μg 升白细胞治疗; 输注去白悬浮红细胞 1.5 单位纠正贫血。7 月 26 日患者双下肢出现出血点, 给予卡络磺钠止血治疗。

患者入院时 CRP 较高, 且入院前 1 周内曾出现发热, 最高 38.5 $^{\circ}\text{C}$, 考虑 FN, 痰培养可见产酸克雷伯菌, 给予亚胺培南 1 g, q8h 抗感染治疗, 治疗期间体温最高 38.3 $^{\circ}\text{C}$ 。至 7 月 27 日, 患者发热较前好转, 但出现咳嗽咳痰症状。全面完善病毒感染检测, 结果示流感病毒 A 型、B 型抗体阳性, 加用奥司他韦抗病毒治疗。7 月 29 日, 患者体温恢复至 36.1~36.6 $^{\circ}\text{C}$ 。入院后患者未继续口服帕米帕利联合 TMZ 抗肿瘤治疗。治疗期间肝肾功能无明显异常。

鉴于患者一般状况差, 7 月 21 日启动多学科会诊 (multi-disciplinary treatment, MDT), 请呼吸科、临床药学科、感染科、中医科、营养科、血液科医师进行会诊。会诊总结: 继续当前纠正 BMS、抗感染治疗, 期间密切监测感染指标评估

疗效, 监测肝肾功能; 患者营养不良, 予膳食指导; 予中药水煎剂口服健脾养血。

2023 年 8 月 1 日, 经过 13 d 积极对症治疗后, 患者血常规指标较前明显升高, WBC $12.34 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, Plt $69 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 上呼吸道感染好转, 咳嗽咳痰症状消失, CRP $7.32 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 双下肢出血点消失。经治疗小组讨论后建议患者院外继续口服升血、抗病毒药物治疗, 定期门诊复查。出院诊断: 化疗后 BMS (4 级); FN; 右肺小细胞癌局限期 \rightarrow 广泛期; 淋巴结继发恶性肿瘤; 脑继发恶性肿瘤; 肺部感染 (产酸克雷伯菌); 病毒性上呼吸道感染。患者出院后通过门诊及电话定期随访, 截至 2024 年 5 月 6 日, 各项实验室指标无明显异常, 体重较前增加 3 kg。患者未继续服用帕米帕利和 TMZ, 目前间断口服蒙药抗肿瘤治疗。

患者住院期间血常规指标变化情况见表 1, 用药情况见表 2。

表 1 患者住院期间血常规及 CRP 变化情况

Table 1. Changes of blood routine and CRP during hospitalization

日期	WBC ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	N ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	Hb ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Plt ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
7月20日	0.24	0.02	79	1	93.26
7月21日	0.15	0.00	70	23	-
7月24日	0.25	0.02	81	55	51.06
7月25日	0.22	0.01	68	31	69.46
7月26日	0.20	0.03	77	27	109.23
7月27日	0.27	0.09	69	15	148.52
7月28日	0.99	0.58	79	37	113.98
7月30日	7.66	5.82	85	46	22.19
8月1日	12.34	9.89	85	69	7.32

注: WBC, 白细胞计数, 正常值范围 $(3.5\sim 9.5) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; N, 中性粒细胞计数, 正常值范围 $(1.8\sim 6.3) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; Hb, 血红蛋白, 正常值范围 $130\sim 175 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; Plt, 血小板计数, 正常值范围 $(125\sim 350) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; CRP, C反应蛋白, 正常值范围 $0.00\sim 4.00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; “-” 未检测。

表 2 患者住院期间主要用药情况

Table 2. Main drug use during hospitalization

药物名称	用法用量	治疗时间
去白细胞机采血小板	1个治疗量, ivd, st	7月20日—7月23日
重组人血小板生成素注射液	15 000 U, ih, qd	7月20日—8月1日
注射用重组人粒细胞刺激因子 (CHO细胞)	250 μg , ih, qd	7月20日—7月30日
去白悬浮红细胞	1.5单位, ivd, st	7月25日
亚胺培南	1 g, ivd, q8h	7月20日—8月1日
卡络磺钠	80 mg, ivd, qd	7月26日—8月1日
奥司他韦	75 mg, po, q12h	7月27日—8月1日

2 讨论

2.1 不良反应关联性分析评价

患者既往无血液系统疾病史，使用帕米帕利和 TMZ 前血常规指标无异常，且无其他用药史。用药 5 d 后出现发热伴乏力，10 d 后症状加重，各项血常规指标均有明显下降，诊断为 4 级 BMS；停药 17 d 并经升白细胞、升血小板等对症治疗后，BMS 明显改善。此后，患者未再次使用两种药物，不良反应未再发生。使用 Naranjo's 评估量表^[6]对 BMS 不良反应与可疑药物帕米帕利和 TMZ 进行关联性分析评价：①帕米帕利和 TMZ 说明书中均有关于 BMS 不良反应的记载（+1 分）；②患者服用帕米帕利 5 d 后，服用 TMZ 10 d 后出现 BMS（+2 分）；③停药并对症治疗后 BMS 明显改善（+1 分）；④患者近期未服用其他药物，不存在其他因素能单独引起 BMS（+2 分）；⑤患者血常规结果可证实该反应（+1 分）。综上，评分为 7 分，判定患者 BMS “很可能”与联合使用帕米帕利和 TMZ 相关。

2.2 药物不良反应的机制分析

帕米帕利为 PARPi，其说明书提示，药物致贫血的发生率为 69.1%，中性粒细胞减少症的发生率为 50.8%，血小板减少症发生率为 31.9%。PARPi 主要通过捕获聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1（poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1）影响肿瘤细胞受损 DNA 的修复，而捕获 PARP1 也是 PARPi 对健康髓系祖细胞毒性的主要驱动因素^[7]。

TMZ 是烷化剂类抗肿瘤药物，同样会导致 BMS 的发生。有研究^[2]表明，TMZ 诱导骨髓毒性的持续时间与 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶（O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT）中常见的三个特定单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）（L84F/I143V/K178R）相关。MGMT 酶能修复 TMZ 诱导的 DNA 突变^[8]，MGMT 基因的表观遗传沉默导致 MGMT 酶的表达减少，增加药物性 BMS 的风险^[2]。在 TMZ 的临床应用中，同样需密切关注 BMS 的发生。

2.3 联合治疗的风险分析

PARPi 引起的血液学毒性倾向于早期发生，中位发病时间为 28 d^[9]。TMZ 说明书提示 BMS 一般出现在开始几个周期的第 21~28 天，通常在 1~2 周内恢复。本例患者仅用药 5 d 后就出现乏

力等相关症状，用药 10 d 后出现 4 级 BMS，考虑重度 BMS 发生时间较早可能由于两种药物联合使用对骨髓产生双重抑制作用所致。

药物剂量也是导致重度 BMS 的因素之一，总结几项针对 PARPi 联合 TMZ 的临床试验 [维利帕尼低剂量 + TMZ 递增剂量，他拉唑帕利递增剂量 + TMZ 递增剂量，帕米帕利足剂量 + TMZ 低剂量（ClinicalTrials.gov 注册号：NCT03150810）] 发现，血液学毒性随着药物剂量的增加而增加^[10-11]。他拉唑帕利联合 TMZ 的剂量递增研究起始剂量为他拉唑帕利 0.5 mg · d⁻¹，d1~28 + TMZ 25 mg · m⁻² · d⁻¹，d1~5，研究人员使用 Fibonacci 3+3 剂量递增法首先递增他拉唑帕利剂量（0.5 mg、0.75 mg 和 1.0 mg）。将他拉唑帕利的剂量递增至单药最大耐受剂量（maximum tolerable dose, MTD）后，递增 TMZ 剂量（25 mg、37.5 mg 和 50 mg）。最终确定 MTD 为他拉唑帕利 1 mg · d⁻¹ + TMZ 37.5 mg · m⁻² · d⁻¹。2024 年中国临床肿瘤学会发布的相关指南中，引用文献^[12]推荐 TMZ 单药剂量为 75 mg · m⁻² · d⁻¹，d1~21，28 d 为一周期，或 200 mg · m⁻² · d⁻¹，d1~5，21 d 为一周期。帕米帕利的说明书推荐剂量为 60 mg，每日 2 次。本例患者两种药物均为足剂量使用，可能也增加了重度 BMS 的发生风险。

2.4 BMS 发病相关危险因素

评估肺癌化疗患者 BMS 的危险因素，根据危险因素制定针对性预防措施，可以保护机体造血功能，提高患者生活质量。肺癌患者 BMS 的危险因素包括：性别、年龄、吸烟史、身体质量指数、化疗前白细胞计数、肿瘤分期、骨髓或骨转移、胸腔积液、放疗史等^[13-15]。Dong 等^[16]基于随机森林算法构建了 BMS 辅助评分模型，分析发现影响肺癌化疗患者 BMS 的前 5 个变量依次为年龄、骨转移、化疗疗程、白蛋白、性别。有研究^[13]显示，长期大量吸烟者化疗过程中 WBC 和 Plt 的下降幅度大于不吸烟者。本例患者既往有 30 余年吸烟史，每日约 40 支，不能排除长期大量吸烟与此次 BMS 的相关性。多次放化疗可能导致潜在骨髓损伤，造血干细胞存储量降低与修复能力异常^[17]。患者有 6 周期全身化疗史，肺部病灶放疗史及脑预防性放疗史，且出现过放疗相关 4 级 BMS。患者既往 BMS 发生时间为本次入院前 3 个月，虽在此次抗肿瘤治疗前相关指标已恢复

至正常范围内,但骨髓相关损伤是否已完全恢复仍未可知。推测长期放化疗史和重度 BMS 史可能也是本例患者发生 BMS 的危险因素。

2.5 BMS 的治疗

BMS 主要表现为 WBC、N、Hb、Plt 等指标降至正常值以下,根据严重程度可分为 1~4 级。轻度 BMS 无需特殊处理。升白药物如鲨肝醇、地榆升白片等可以改善轻度白细胞减少;给予铁剂、维生素 B₁₂、叶酸等可以改善轻度贫血,也可以给予生血宝合剂中成药治疗,必要时可使用红细胞生成素。而对于重度 BMS 需要积极干预。重组人粒细胞集落刺激因子和重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子主要通过刺激骨髓干细胞的增殖分化,加速成熟并提前向外周血释放,增加白细胞计数,临床上常用于治疗 3~4 级白细胞减少。对于化疗所致血小板减少(Plt < 100 × 10⁹ · L⁻¹)常需给予重组人血小板生成素对症治疗,而对于 Plt < 10 × 10⁹ · L⁻¹ 或活动性出血的患者,需输注血小板治疗^[18];针对 Hb < 60 g · L⁻¹ 的重度贫血患者需考虑输注悬浮红细胞改善缺氧状态^[13]。

2.6 BMS 的预防

目前 BMS 的治疗仍停留在使用造血生长因子刺激骨髓造血阶段,不能从根本上解决化疗对骨髓的不可逆性损伤^[19]。故针对 BMS 的预防和早期识别至关重要。预防 BMS 能缩短或减少患者住院时间,减轻医疗负担,改善患者的生活质量。目前,临床上常用粒细胞集落刺激因子预防化疗引起的中性粒细胞减少。除了药物性预防,还应积极加强治疗前 BMS 风险评估和患者宣教。医护人员要严格按照 BMS 一级预防和二级预防的指南全程化管理,加强随访;提醒患者监测治疗中具有临床意义的检验指标,以减少因严重的药物相关不良反应的发生而影响患者后续的抗肿瘤治疗。帕米帕利说明书中明确指出,建议在治疗的前 3 个月内应每周监测 1 次全血细胞计数。本例患者用药前未能充分了解药物毒性,用药期间未定期复查血常规,且医护用药教育和随访力度不够,导致 BMS 未能及早识别。为了最大程度保证患者顺利完成治疗,建议患者在接受抗肿瘤治疗过程中每周定期监测血常规及肝肾功能,必要时可以达到每周 2 次。针对已出现 BMS 的患者,及时启动 MDT 整合学科优势,同时在临床营养师指导下提供良好的基础营养,加强精准营养支持;鼓励

患者适度锻炼提升机体免疫力等多种途径进一步降低 BMS 的发生风险。

综上,PARPi 与 TMZ 联合使用虽然为 SCLC 提供了另一种治疗思路,可能增加临床疗效,但也增加了重度 BMS 的发生风险。相信未来会有更多关于药理毒性基础及多中心临床研究,同时加强医护专业人员、患者及家属对联合用药风险的充分认知,监测 BMS 相关危险因素,为预防和临床早期识别 BMS 提供参考,为患者安全用药保驾护航。

参考文献

- 1 Stanzione M, Zhong J, Wong E, et al. Translesion DNA synthesis mediates acquired resistance to olaparib plus temozolomide in small cell lung cancer[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(19): eabn1229. DOI: [10.1126/sciadv.abn1229](https://doi.org/10.1126/sciadv.abn1229).
- 2 Moitra P, Chatterjee A, Kota PK, et al. Temozolomide-induced myelotoxicity and single nucleotide polymorphisms in the MGMT gene in patients with adult diffuse glioma: a single-institutional pharmacogenetic study[J]. *J Neurooncol*, 2022, 156(3): 625-634. DOI: [10.1007/s11060-022-03944-6](https://doi.org/10.1007/s11060-022-03944-6).
- 3 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](https://doi.org/10.19538/j.fk2021110111).
- 4 Johnson M, Galsky M, Barve M, et al. Preliminary results of pamiparib (BGB-290), a PARP1/2 inhibitor, in combination with temozolomide (TMZ) in patients (pts) with locally advanced or metastatic solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): 421. DOI: [10.1093/annonc/mdy279.409](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy279.409).
- 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. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7): 575-583. [China Anti-Cancer Association Tumor Clinical Chemotherapy Professional Committee, China Anti-Cancer Association Tumor Support Therapy Professional Committee. Consensus on clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2023, 45(7): 575-583.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076).

- 6 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 650–652. [Zheng FY, Wu Y, Rao YF, et al. The role and case analysis of Naranjo's evaluation scale in the evaluation of adverse drug reactions[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2012, 47(8): 650–652.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=z-1yOu6aphPShVDMnbFbn8MDSjdsy6WaGfBOSeFdIY4zPmroVr_D1508mDQ-LILLUqEqOSU9FdiPNNPuUe6VTvF_OZ-BIUaAiVez7jfMXcZGVj3xx6LHQN1R1-UuqVW&uniplatform=NZKPT&flag=copy.
- 7 Hopkins TA, Ainsworth WB, Ellis PA, et al. PARP1 trapping by PARP inhibitors drives cytotoxicity in both cancer cells and healthy bone marrow[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(2): 409–419. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0138.
- 8 Altinoz MA, Elmaci I, Bolukbasi FH, et al. MGMT gene variants, temozolomide myelotoxicity and glioma risk. A concise literature survey including an illustrative case[J]. J Chemother, 2017, 29(4): 238–244. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1312752.
- 9 Shu Y, Ding Y, He X, et al. Hematological toxicities in PARP inhibitors: a real-world study using FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Cancer Med, 2023, 12(3): 3365–3375. DOI: 10.1002/cam4.5062.
- 10 Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, et al. Randomized, double-blind, phase II study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(23): 2386–2394. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.7672.
- 11 Wainberg ZA, Singh AS, Konecny GE, et al. Preclinical and clinical trial results using talazoparib and low-dose chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(1): 40–49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1553.
- 12 Zauderer MG, Drilon A, Kadota K, et al. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanin-DNA methyltransferase[J]. Lung Cancer, 2014, 86(2): 237–240. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.08.007.
- 13 朱思遥, 王赛斌. 肺癌化疗后骨髓抑制研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(9): 195–198. [Zhu SY, Wang SB. Research progress of myelosuppression after chemotherapy for lung cancer[J]. Clinical Research and Practice, 2024, 9(9): 195–198.] DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202409048.
- 14 邓婷. 肺癌化疗后骨髓抑制的危险因素分析与预测模型[D]. 南昌: 南昌大学, 2022. DOI: 10.27232/d.cnki.gnchu.2022.000151.
- 15 Crawford J, Herndon D, Gmitter K, et al. The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy[J]. Future Oncol, 2024, 8: 1–16. DOI: 10.2217/fo-2023-0513.
- 16 Dong Y, Hu C, Liu J, et al. Construction of an auxiliary scoring model for myelosuppression in patients with lung cancer chemotherapy based on random forest algorithm[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(6): 4155–4163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37434857/>.
- 17 魏蓉, 周江华. 实体瘤常规剂量化疗后出现 IV 度骨髓抑制的危险因素研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(22): 189–190. [Wei R, Zhou JH. Study on the risk factors of degree myelosuppression after conventional dose chemotherapy for solid tumors[J]. Electronic Journal of Practical Gynecological Endocrinology, 2020, 7(22): 189–190.] DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2020.22.124.
- 18 Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies[J]. Haematologica, 2022, 107(6): 1243–1263. DOI: 10.3324/haematol.2021.279512.
- 19 孙琦, 李文倩, 解友邦, 等. 化疗后骨髓抑制机制的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2023, 50(1): 33–36. [Sun Q, Li WQ, Xie YB, et al. Research progress on the mechanism of bone marrow suppression after chemotherapy[J]. Journal of International Oncology, 2023, 50(1): 33–36.] DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20221005-00006.

收稿日期: 2024 年 04 月 25 日 修回日期: 2024 年 06 月 20 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏