

- 5 Hellwig K, Kvartsberg H, Portelius E, *et al.* Neurogranin and YKL - 40: independent markers of synaptic degeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 74 - 82
- 6 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学(第7版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 223 - 241
- 7 刘金荣, 赵顺英. 儿科难治性疾病(2013)——难治性肺炎支原体肺炎判断与药物治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(12): 881 - 883
- 8 Yan Y, Wei Y, Jiang W, *et al.* The clinical characteristics of corticosteroid - resistant refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2): 39929 - 39937
- 9 The Editors of the Lancet. Retraction - effect of vitamin and trace - element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects[J]. *Lancet*, 2016, 387(10017): 417
- 10 Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, *et al.* Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 365 - 408
- 11 邓永超, 唐喜春, 黄彩芝, 等. 25(OH)D在重症肺炎患儿中的水平及相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(2): 221 - 223
- 12 Thuesen BH, Skaaby T, Husemoen LL, *et al.* The association of serum 25(OH)D with atopy, asthma, and lung function in a prospective study of Danish adults[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(1): 265 - 272
- 13 Rathored J, Sharma SK, Singh B, *et al.* Risk and outcome of multidrug - resistant tuberculosis: vitamin D receptor polymorphisms and serum 25(OH)D[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(11): 1522 - 1528
- 14 Harutyunyan M, Christiansen M, Johansen JS, *et al.* The inflammatory biomarker YKL - 40 as a new prognostic marker for all - cause mortality in patients with heart failure[J]. *Immunobiology*, 2012, 217(6): 652 - 656
- 15 贺元, 廖明芳, 曲乐丰. YKL - 40在炎症性疾病中的作用及其信号通路研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(8): 883 - 888
- 16 Corradi M, Goldoni M, Alinovi R, *et al.* YKL - 40 and mesothelin in the blood of patients with malignant mesothelioma, lung cancer and asbestosis[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(12): 5517 - 5524
- 17 Korthagen NM, van Moersel CH, Zanen P, *et al.* Evaluation of circulating YKL - 40 levels in idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Lung*, 2014, 192(6): 975 - 980
- 18 Jae - Won O. The efficacy of glucocorticoid on macrolide resistant mycoplasma pneumonia in children[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(1): 3 - 5

(收稿日期: 2018 - 05 - 08)

(修回日期: 2018 - 06 - 07)

乳腺癌化疗后贫血发生率及相关危险因素分析

何建鑫 张双林 王文胜 焦得闯 朱久俊 乔江华 刘真真

摘要 目的 探讨乳腺癌患者化疗后贫血的发生率及相关危险因素。方法 对2015年1月~2016年12月期间于笔者医院及河南省肿瘤医院乳腺外科住院的583例乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析,统计化疗后血红蛋白(Hb)水平,进行 χ^2 检验及多因素Logistic回归分析探讨贫血发生的危险因素,并分析贫血的诊治情况。结果 583例乳腺癌有328例发生贫血,贫血的发生率为56.26%;贫血的危险因素为病理分期高、多周期化疗、Hb<135g/L、绝经。结论 乳腺癌化疗后贫血发生率较高,可根据患者入院时Hb水平、病理分期、绝经、化疗方案(周期),预测贫血发生情况,给予重视。

关键词 乳腺癌 贫血 发生率 危险因素

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.030

Incidence of Anemia and Analysis of Related Risk Factors of Breast Cancer after Chemotherapy. He Jianxin, Zhang Shuanglin, Wang Wensheng, *et al.* Department of Breast Thyroid, The First Affiliated Hospital of Henan University, Henan 475000, China

Abstract Objective To investigate the incidence of anemia and related risk factors in patients with breast cancer after chemotherapy. **Methods** The clinical data of 583 breast cancer patients hospitalized in breast surgery department of our hospital and Henan Cancer Hospital during January 2015 to December 2016 was retrospectively analyzed. We performed Hb examination after chemotherapy. χ^2 test and multiple factors Logistic regression analysis was used to explore the risk factors for anemia, and to analyze the diagnosis and treatment of anemia. **Results** Totally 328 of the 583 breast cancer patients(56.26%) developed anemia. The risk factors for anemia included high

基金项目:河南省开封市科技发展计划项目(1703010)

作者单位:475000 开封,河南大学第一附属医院乳腺甲状腺外科(何建鑫、张双林、王文胜);450008 郑州,河南省肿瘤医院(焦得闯、朱久俊、乔江华、刘真真)

通讯作者:刘真真,硕士生导师,主任医师,电子信箱:liuzhenzhen73@126.com

pathologic stage, multi - cycle chemotherapy, Hb <135g/L, menopause. **Conclusion** The incidence of anemia in patients with breast cancer after chemotherapy is high. We can predict the development of anemia based on the Hb level, pathological stage, menopause, chemotherapy cycle (protocol) and we should pay attention to it.

Key words Breast cancer; Anemia; Incidence; Risk factors

随着紫杉类和铂类等新药的临床应用,化学治疗(以下简称化疗)效果明显提高,但毒性不良反应也相应增加。贫血是化疗常见的毒性不良反应之一,蔡耿喜等^[1]曾报道早期乳腺癌化疗过程中,贫血的发生率为 72.2%。贫血可致疲乏、头晕、食欲减退、认知能力下降等;可使组织发生缺氧,而缺氧刺激血管新生因子高表达,进而导致肿瘤恶化^[2,3]。贫血同时影响肿瘤患者的预后,据 Hilarius 等^[4]报道,贫血患者平均生存期缩短 20% ~ 43%。本研究回顾性总结 583 例乳腺癌患者临床资料,分析化疗后贫血的发生率及相关危险因素,具体情况报告如下。

资料与方法

1. 一般资料:收集笔者医院及河南省肿瘤医院乳腺外科于 2015 年 1 月 ~ 2016 年 12 月期间住院的 583 例女性乳腺癌患者病历资料,包括一般临床特征,住院后的治疗方法,相关血液学指标等,建立相关数据库。纳入标准:①组织病理学确诊为浸润性非特殊乳腺癌;②入院就诊前 3 个月无抗肿瘤治疗史,输血史;③完成规定方案的化疗周期。排除标准:①合并血液系统相关疾病;②入院前 3 个月内抗贫血治疗;③肝脏、肺、脑等远处转移的晚期病例;④严重未控制的高血压病、冠心病、肝肾衰竭患者。

2. 化疗方案:化疗方案分别为 4 周期 TC 方案,6 周期 TEC/TC¹H/ FEC - T(H)/FEC 方案和 8 周期 EC - T(H)方案(T:多西他赛,C:环磷酰胺,C¹:卡铂,E:表柔比星,F:氟尿嘧啶,H:曲妥珠单抗;所有化疗方案均采用标准计量,21 天/周期)。

3. 贫血诊断标准:主要采用我国血液学诊断标准,是指女性外周血中的血红蛋白水平低于 110g/L。贫血分级标准主要采用美国国立癌症研究所(NCI)的标准,0 级为正常值,1 级(轻度)为 100g/L < Hb < 正常值,2 级(中度)为 80g/L < Hb < 100g/L, 3 级(重度)为 65g/L < Hb < 80g/L, 4 级(极重度)为 Hb < 65g/L。患者入院后及每次化疗前后均检测血红蛋白值,贫血记录为末次化疗完成后血红蛋白值低于 110g/L。

4. 相关因素分析:年龄(青年 < 45 岁,中年 45 ~ 59 岁,老年 ≥ 60 岁)、月经状况、肿瘤分期、HER - 2 基因状态、ER 表达状态、PR 表达状态、Ki - 67 表达

状态(< 15% vs ≥ 15%)、淋巴结是否癌转移、入院时 Hb(< 135g/L vs ≥ 135g/L)、是否手术、化疗方案及化疗周期^[5]。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,分析比较患者一般临床病理特征及治疗方法与贫血发生的关系,将单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的相关因素进一步纳入多因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本情况:共纳入 583 例乳腺癌患者,年龄范围为 19 ~ 72 岁,中位年龄为 47 岁。入院后手术的 541 例,新辅助化疗的 42 例。

2. 不同临床特征患者贫血发生率:本研究青年组贫血率 55.7% (113/203),中年组贫血率 55.3% (168/304),老年组贫血率 61.8% (47/76);各个年龄组贫血发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.114$, $P = 0.573$)。绝经患者贫血率 66.0% (126/191),未绝经患者贫血率 51.53% (202/392);二者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10.879$, $P = 0.001$)。入院时 Hb ≥ 135g/L 患者化疗后贫血率 31.4% (53/169),入院时 Hb < 135g/L 化疗后贫血率 66.4% (275/414),二者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 59.961$, $P < 0.001$)。病理分期 I 期患者贫血率 16.9% (15/89),II 期患者贫血率 61.5% (225/366),III 期患者贫血率 68.8% (88/128),差异有统计学意义($\chi^2 = 68.322$, $P = 0.000$)。

表 1 不同临床特征患者贫血发生率

项目	贫血 非贫血		发生率 (%)	χ^2	P
	(n)	(n)			
年龄	青年	113	90	55.7	1.114 0.573
	中年	168	136	55.3	
	老年	47	29	61.8	
绝经	是	126	65	66.0	10.879 0.001
	否	202	190	51.5	
Hb(入院)(g/L)	< 135	275	139	66.4	59.961 0.000
	≥ 135	53	116	31.4	
病理分期	I 期	15	74	16.9	68.322 0.000
	II 期	225	141	61.5	
	III 期	88	40	68.8	

3. 不同化疗方案及周期贫血发生率:TC 方案化疗后贫血率 32.7% (16/49),FEC 方案贫血率 50.7% (38/75),FEC-T(H) 方案贫血率 44.8% (35/78);TC¹H 方案贫血率 72.7% (40/55);TEC 方案贫血率 84.6% (22/26),EC-T(H) 贫血率 59.0% (177/300),各方案贫血发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 32.287$, $P = 0.000$)。4 周期方案化疗后贫血率 32.65% (16/49),6 周期方案贫血率 57.69% (135/99),8 周期方案贫血率 59.00% (177/300);不同化疗周期化疗后贫血率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.207$, $P = 0.002$)。

表 2 不同化疗方案及周期贫血发生率

项目	贫血(n)	非贫血(n)	贫血率(%)	χ^2	P
方案					
TC	16	33	32.7	32.287	0.000
FEC	38	37	50.7		
FEC-T(H)	35	43	44.9		
TC ¹ H	40	15	72.7		
TEC	22	4	84.6		
EC-T(H)	177	123	59.0		
周期					
4 周期	16	33	32.7	12.207	0.002
6 周期	135	99	57.7		
8 周期	177	123	59.0		

4. 不同贫血分级的发生率及诊治情况:化疗后贫血发生率为 56.3% (328/583),其中贫血 1 级的患者占 50.9% (167/328),贫血 2 级的患者占 46.0% (151/328),贫血 3 级患者占 3.1% (10/328),无贫血 4 级的患者。有贫血诊断的仅在部分 2 级及 3 级(Hb<90g/L)患者中共 53 例,占 16.2% (53/328);接受输血治疗的共 10 例,占 3.1%,其它有贫血诊断的患者给予口服铁剂治疗。

5. 化疗后发生贫血的相关因素分析:单因素分析结果显示,共 6 个因素有统计学意义,将 6 个因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示有 4 个因素(绝经、病理分期、化疗周期、入院时 Hb 水平)差异有统计学意义(表 3)。

讨 论

贫血是各种类型恶性肿瘤的常见并发症之一,可降低肿瘤细胞对放、化疗敏感度,增加肿瘤患者的复发、转移风险^[6-8]。应用细胞毒性药物是导致贫血最为主要的原因,而贫血的发生又受其它因素影响。高艳等^[9]研究认为年龄不是贫血发生的危险因素,本研究结果与之一致,因个体老化进程差异明显,实际

表 3 乳腺癌化疗后发生贫血相关因素的 Logistic 回归分析

影响因素	OR	P
病理分期		
I	1.0	0.000
II	8.268 (4.065 ~ 16.819)	
III	9.614 (3.882 ~ 23.812)	
绝经		
是 vs 否	2.059 (1.342 ~ 3.158)	0.001
入院 Hb 水平		
≥135g/L vs <135g/L	0.161 (0.102 ~ 0.256)	0.000
手术		
是 vs 否	1.138 (0.447 ~ 2.896)	0.787
化疗周期		
4 周期	1.0	0.002
6 周期	2.866 (0.930 ~ 8.830)	
8 周期	3.007 (1.488 ~ 6.076)	

年龄不能准确地反映生理年龄^[10]。但本研究发现绝经患者化疗后贫血发生率较高,绝经是贫血发生的独立危险因素。入院时 Hb≥135g/L 是贫血发生的保护性因素,这与 Chaumard 等^[5]、Dranitsaris 等^[11]研究一致。表明患者骨髓储备能力强,经历多周期化疗后较少发生贫血。病理分期越高,贫血发生率越高,这与赖晓嵘等^[12]研究结果基本一致。由于分期高的患者化疗周期多或为联合化疗,化疗药物对骨髓毒性的累积和(或)叠加作用导致贫血发生率高。在 3 种化疗周期相关的方案中 4、6、8 周期贫血率逐渐增高。苏贺等^[10]研究认为贫血发生率随着化疗周期增加而逐渐升高,本研究结果与之一致。其中 6 周期方案中蒽环类与紫杉烷联合化疗或铂类与紫杉烷联合化疗,贫血发生率较高,分别为 84.62%、72.74%,这与蔡耿喜等^[1]、朱辞等^[13]报道一致。

马军等^[14]一项肿瘤相关性贫血的流行病学调查发现贫血发生率为 60.83%。本研究显示化疗后贫血发生率为 56.26%,稍低于上述调查贫血发生率,原因可能为流行病学调查包含上消化道肿瘤,其贫血发生率高于乳腺癌;其中贫血 1 级、2 级、3 级者分别占 50.91%、46.04%、3.05%;多为轻度贫血。有研究显示轻度贫血也影响患者的生活质量,其可增加非心脏手术患者 30 天内发生率和病死率^[15,16]。本研究发现是否手术与贫血发生率无关,与 Chaumard 等^[5]研究不符,可能与手术技巧进一步提高,手术时间明显缩短,术中有效控制了出血有关。其他临床特征如是否淋巴结癌转移、Ki-67 表达状态、ER 表达状态、PR 表达状态与化疗后贫血发生率无关,与 Chaumard 等^[5]研究结果基本一致。本研究中有贫血

诊断的占 16.2%, 高于刘彤华等^[17]报道, 表明对贫血的重视程度仍然不够; 贫血治疗为输血和口服铁剂治疗, 无静脉应用铁剂, 而输血并发症多, 包括输血反应、输血相关的肺损伤、增加感染及血栓的发生率及肿瘤患者病死率^[18,19]。口服铁剂不能明显减少输血, 静脉应用铁剂可增加血红蛋白反应, 减少输血, 更快纠正贫血^[20]。

因此, 临床医生应高度重视肿瘤相关性贫血的高发性和危害性, 对分期高、绝经后、入院时 Hb 水平低、多药联合化疗的患者, 建议早期重视、提前干预, 贫血的治疗对改善肿瘤患者生存质量, 提高肿瘤治疗效果具有重要的意义。

参考文献

- 1 蔡耿喜, 刘情, 姚广裕, 等. 400 例早期乳腺癌化疗过程中贫血发生率及相关因素[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(23): 3898 - 3900
- 2 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer - and chemotherapy induced anemia. V2. 2016[EB/OL]. [2017 - 01 - 05]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 3 Abdel - Razeq H, Abbasi S, Saadi I, *et al.* Intravenous iron monotherapy for the treatment of non - iron - deficiency anemia in cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 30(7): 939 - 944
- 4 Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, *et al.* Cancer - related fatigue: clinical practice versus practice guidelines[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(4): 531 - 538
- 5 Chaumard N, Limat S, Villanueva C, *et al.* Incidence and risk factors of anemia in patients with early breast cancer treated by adjuvant chemotherapy[J]. Breast, 2012, 21(4): 464 - 467
- 6 Lee CT, Boss MK, Dewhirst MW, *et al.* Imaging tumor hypoxia to advance radiation oncology [J]. Antioxid Redox Sign, 2014, 21(2): 313 - 337
- 7 Walsh JC, Lebedev A, Aten E, *et al.* The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities [J]. Antioxid Redox Sign, 2014, 21(10): 1516 - 1554

- 8 Zhang F, Cheng F, Cao L, *et al.* A retrospective study: the prevalence and prognostic value of anemia in patients undergoing radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(244): 1 - 7
- 9 高艳, 许崇安, 刘殊, 等. 癌性贫血对恶性肿瘤患者生活质量及生存期的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 24(12): 1957 - 1960
- 10 苏贺, 张凌云, 刘云鹏. 老年恶性肿瘤患者术后化疗相关性贫血的临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(4): 290 - 292
- 11 Dranitsaris G, Clemons M, Verma S, *et al.* Chemotherapy - induced anaemia during adjuvant treatment for breast cancer: development of a prediction model[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(11): 856 - 863
- 12 赖晓嵘, 黎莹, 杨冬阳等. 消化道肿瘤患者红细胞生成素水平的检测及其临床意义[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2015, 2(1): 39 - 41
- 13 朱辞, 王岩, 葛飞娇, 等. 中国胃癌患者贫血的多中心前瞻性临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(8): 897 - 901
- 14 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, 2015, 35(11): 921 - 930
- 15 钱朋飞, 邹燕鹏, 黎冠宏, 等. 小牛脾提取物对晚期乳腺癌化疗性贫血及免疫功能的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(2): 66 - 70
- 16 Musallam KM, Tamim HM, Richards T, *et al.* Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non - cardiac surgery: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2011, 378(9800): 1396 - 1407
- 17 刘彤华, 梁勇, 邵宗鸿. 非血液系统肿瘤并发贫血 530 例临床分析[J]. 中国综合临床, 2012, 28(7): 682 - 685
- 18 Sideris M, Adams K, Moorhead J, *et al.* BRAF V600E mutation in colorectal cancer is associated with right - sided tumours and iron deficiency anaemia[J]. Anticancer Res, 2015, 35(4): 2345 - 2350
- 19 Qiu L, Wang DR, Zhang XY, *et al.* Impact of perioperative blood transfusion on immune function and prognosis in colorectal cancer patients[J]. Transfus Apher Sci, 2016, 54(2): 235 - 241
- 20 Gafter - Gvili A, Rozen - Zvi B, Vidal L, *et al.* Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy - induced anaemia - systematic review and meta - analysis of randomised controlled trials[J]. Acta Oncol, 2013, 52(1): 18 - 29

(收稿日期: 2018 - 02 - 22)

(修回日期: 2018 - 03 - 23)

(上接第 120 页)

- 15 翁廷松, 何美玲. 未足月胎膜早破孕妇的易发因素及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(24): 5326 - 5328
- 16 Mousavi AS, Hashemi N, Kashanian M, *et al.* Comparison between maternal and neonatal outcome of PPRM in the cases of amniotic fluid index (AFI) of more and less than 5? cm [J]. J Obstetr Gynaecol, 2018, 1(1): 1 - 5

- 17 Ekin A, Gezer C, Taner CE, *et al.* Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(16): 1918 - 1922
- 18 童重新, 刘静, 单玲, 等. 残余羊水量对早期未足月胎膜早破围产结局影响[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(2): 159 - 163

(收稿日期: 2018 - 06 - 05)

(修回日期: 2018 - 06 - 15)