

顺铂联合吉西他滨化疗常见的不良反应及处理措施

李嘉豪¹, 任海林^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院泌尿外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月13日; 录用日期: 2023年12月7日; 发布日期: 2023年12月13日

摘要

尿路上皮癌在泌尿系恶性肿瘤中发病率很高, 全身化疗是晚期或转移性尿路上皮癌的标准治疗方案。吉西他滨联合顺铂在治疗尿路上皮癌中是常见的一种化疗。但是, 这个方案有很多不良反应。本文是为了探索吉西他滨联合顺铂的不良反应。

关键词

顺铂, 尿路上皮癌, 吉西他滨, 不良反应

Common Adverse Reactions and Corresponding Management Measures of Cisplatin Combined with Gemcitabine in Chemotherapy

Jiahao Li¹, Hailin Ren^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Urology Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 13th, 2023; accepted: Dec. 7th, 2023; published: Dec. 13th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 李嘉豪, 任海林. 顺铂联合吉西他滨化疗常见的不良反应及处理措施[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19087-19092. DOI: 10.12677/acm.2023.13122684

Abstract

Urothelial carcinoma has a very high morbidity in urinary malignancies. Systemic chemotherapy is the standard of treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma. Gemcitabine combined with cisplatin is a common chemotherapy in treating urothelial carcinoma. But, this solution has many adverse reactions. This paper is to evaluate the adverse reactions of gemcitabine combined with cisplatin.

Keywords

Cisplatin, Urothelial Carcinoma, Gemcitabine, Adverse Reactions

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

癌症是世界范围内的主要公共卫生问题，并且是中国的主要死亡原因之一。2019 冠状病毒 (COVID-19) 疫情导致医疗机构关闭、就业和医疗保险中断以及对 COVID-19 暴露的恐惧导致癌症的诊断和治疗延迟。尽管于二零二零年年中 COVID-19 高峰期的影响最大，但医疗服务的提供仍未全面减少。尿路上皮癌(UC)治疗受多种临床因素的影响，包括肿瘤类型和分期。目前关于 UC 的治疗主要针对平均人群，而不是个性化治疗。UC 分为膀胱癌、肾盂癌、输尿管癌和尿道癌等。膀胱癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤[1]，90%以上为尿路上皮癌。上尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)包括肾盂和输尿管癌。在欧美相关报道中，其发病率仅占尿路上皮癌 5%~10%。2018 年中国 32 家大型医院住院患者初步调查结果显示 UTUC 占尿路上皮癌 9.3%~29.9%，平均为 17.9%；吸烟、职业接触、镇痛药、慢性炎症反应和遗传等是其可能的病因和危险因素[2]。UTUC 虽然少见，但是其预后差，复发及转移率较高，T3 期的患者 5 年的生存率 < 50%，T4 期的患者 5 年的生存率 < 10% [3]。一个针对局部晚期(T3~T4 期) UTUC 患者的术后病理亚组分析的研究证实，新辅助化疗可以降低 UTUC 患者的术后病理分期，并与术后病理完全缓解(complete response, CR)相关[4]。美国膀胱癌(BC) 2023 年估计有 82,290 例病例和 16,710 例死亡，仍然是美国主要的公共医疗负担。尿路上皮癌是最主要的组织学亚型，仍然是一个重大的医疗负担。尿路上皮癌是最常见癌症之一，也是癌症相关死亡的最常见原因之一[5]。尽管在过去的几十年里，尿路上皮癌的诊断和治疗有了很大的改善，但最初诊断为早期尿路上皮癌的一部分患者最终仍会发展为复发或转移性恶性肿瘤。顺铂是治疗转移性 UC 最常用的铂类药物之一。本文主要研究顺铂联合吉西他滨化疗治疗尿路上皮癌常见的不良反应及处理措施。

顺铂的确切作用机制尚未完全了解，但认为其通过形成链间和链内交联来抑制 DNA 合成[6] [7] [8] [9] [10]。目前，顺铂通常与紫杉烷类、吉西他滨或长春瑞滨联合使用以治疗 UC [10]-[15]。然而，与其他化疗方案相比，已知顺铂会引起多种不良反应(如恶心和呕吐、肾功能不全、电解质异常、骨髓抑制、耳毒性、周围神经病变、肝毒性和视网膜病变)。还报告了腹泻、胰腺炎、癫痫发作和呼吸衰竭。肾毒性是顺铂的一种众所周知的不良反应，影响 28%~42% 的顺铂治疗患者[16] [17]。尽管采取了强化预防措施，如高容量水化和甘露醇利尿[18]，但在顺铂治疗期间，肾毒性仍影响许多患者，通常观察到肾小球滤过率显著降低[19] [20]。此外，低镁血症是含顺铂化疗的一种众所周知的副作用。顺铂通过损伤 Henle 氏管上

行祥和远端小管中的镁重吸收诱导低镁血症[21]。低镁血症的发生率和严重程度呈剂量依赖性, 并随顺铂累积剂量增加而增加[22]。在仅 2 或 3 个周期的含顺铂治疗后, 大多数患者表现出持续性低镁血症[22]。镁补充剂通常用于预防低镁血症, 沿着大量水合作用[20]。因此, 非常需要掌握以顺铂为基础的方案的常见不良反应, 及不同不良反应的恰当处理措施。

肾毒性: 肾小管上皮细胞暴露于顺铂后, 一些信号通路(MAPK、STAT3、P53、ROS)被激活, 从而促进肾小管细胞损伤。顺铂诱导肾小管上皮细胞产生肿瘤坏死因子- α , 从而引发炎症反应。顺铂降低肾小球滤过率(GFR), 引起细胞坏死和组织损伤。这些病理事件共同导致急性肾功能衰竭。使用含顺铂的化疗具有暂时性或持续性肾毒性的高风险。这种毒性主要是由于顺铂主要由肾脏排泄所致。在肾脏排泄过程中, 顺铂可在肾脏中蓄积。顺铂在肾小管上皮细胞中的浓度是血清中浓度的 5 倍, 这会引发肾毒性[23]。减少顺铂引起的肾毒性的一种策略是水化给药, 这已成为高剂量顺铂方案的常规临床实践[24]。水化可显著降低尿顺铂浓度。然而, 水化是相当耗时的。水合方案包括在开始顺铂方案之前每天 1500~3000 mL 持续 3 天。此外, 临床前研究观察到水合作用降低了顺铂肿瘤浓度[25]。另一种降低肾毒性的策略是减少顺铂每次给药的剂量, 同时增加给药频率[26] [27]。顺铂对肾脏有一定的损害作用, 因此在使用顺铂联合吉西他滨化疗期间, 需要密切监测肾功能。建议定期检查尿常规和肾功能, 根据检查结果及时调整化疗方案或采取保护肾功能的措施。根据相关研究观察到, 3 天方案(无水化)和 1 天方案(有水化)的肌酐清除率(15.0% vs 9.8%, $P = 0.089$)肾毒性相当。减少顺铂每次给药的剂量, 同时增加给药频率可减轻顺铂的肾毒性。

骨髓抑制: 顺铂治疗的重复疗程可导致血红蛋白减少, 从而导致贫血。当血红蛋白浓度低于 2% 时, 治疗应极其谨慎。表现为白细胞减少、血小板减少和贫血的骨髓抑制是与顺铂使用相关的最常见风险因素之一。顺铂也有溶血性贫血的风险。这些副作用大大降低了患者的生活质量, 需要调整剂量(降低或甚至停止药物), 从而降低了治疗效果。只有有限的措施存在临床上对这些毒性作用, 因为确切的机制, 各种副作用顺铂仍然远远没有被理解。治疗 18 天和 32 天后, 血小板和白细胞浓度在 7.3 和 45 之间达到最低值。使用大于 50 mg/m^2 的剂量后, 白细胞减少症和血小板减少症更加明显。当血小板计数大于 $100,000/\text{mm}^3$ 且 WBC 大于 $4000/\text{mm}^3$ 时, 应重新开始后续给药。白细胞抑制的严重程度具有剂量依赖性, 通常在 1~2 个月内消退。此外, 在接受顺铂和其他药物治疗恶性肿瘤的患者中发现了急性白血病。促血小板生长因子的应用重组人白介素-11 (recombinant human interleukin-11, rhIL-11)、rhIL-11 衍生物 [rhIL-11 (I)] 和重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)为目前中国国家食品药品监督管理总局批准的促血小板细胞因子药物, 临床应用此类药物处理不良反应。rhTPO 减轻患者接受化疗后血小板计数下降的程度, 并缩短血小板减少的持续时间, 减少血小板输注次数[28] [29]。如果化疗的时候同时发生白细胞严重减少或出现贫血时, rhTPO 可与重组人粒细胞集落刺激因子或重组人红细胞生成素联合应用。对于不符合血小板输注指征的实体瘤 CIT 患者, 应在血小板计数为 $(25\sim75) \times 10^9/\text{L}$ 时应用 rhIL-11。当化疗后同时发生白细胞严重减少或贫血时, rhIL-11 可与重组人粒细胞集落刺激因子或重组人红细胞生成素联合应用。对于骨髓抑制, 可根据相关指南及专家共识, 采取升白细胞、升血小板等治疗措施, 如使用重组人粒细胞集落刺激因子、重组人血小板生成素等。

低镁血症是含顺铂化疗的另一个众所周知的副作用, 因为顺铂可在镁重吸收部位诱导肾小管坏死[21]。镁缺乏可引起多种症状, 包括可能危及生命的并发症, 如心律失常、癫痫发作和继发性电解质紊乱[30]。因此, 可定期给予镁补充剂, 以避免低镁血症事件。然而, 最好避免镁替代品, 因为它们可能会增加低钙血症的风险[31]。此外, 高剂量静脉镁补充剂不能充分维持镁水平超过 72 小时[32]。由于腹泻的副作用, 口服镁制剂的耐受性通常很差[32]。通过顺铂分 3 天计划的患者可以避免镁补充治疗。相比之下, 低镁血症的发生率要低得多, 并且在 3 天的时间表中没有任何镁补充。顺铂分 3 天给药的时间表有很大

的优势, 避免低镁血症。

胃肠道毒性: 剂量 $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ 的顺铂是高致吐化疗(HEC)之一, 除非给予适当的呕吐预防, 否则 90% 以上的患者可能会导致 CINV。CINV 可显著降低患者的生活质量, 有时甚至导致化疗中断。顺铂可在给药后 1~6 小时内引起重度恶心和呕吐, 偶尔需要停止治疗和使用止吐药物。在年轻患者尤其是女性中, 高剂量或快速输注顺铂后, 发生率增加。根据相关研究中, 我们观察到急性和迟发性 CINV 在单次高剂量的顺铂治疗中更为常见。尽管相关的研究中, 几种抗癌药物(如紫杉烷类和吉西他滨)与顺铂联合给药, 但这些药物被标记为具有极低致吐潜力, 远低于顺铂。恶心和呕吐: 这是化疗最常见的副作用之一。在化疗期间, 可以采取预防性止吐措施, 如使用 5-HT₃ 受体拮抗剂、地塞米松等。对于已经出现的恶心和呕吐, 可以采取对症治疗, 如使用胃复安、地塞米松等缓解症状。因此, 顺铂通过分次给药, 减少单次给药可能是一个潜在的替代患者谁不能耐受胃肠道副作用。

过敏反应: 部分患者在使用顺铂联合吉西他滨化疗期间可能出现过敏反应, 如皮疹、呼吸困难等。对于过敏反应, 可以采取抗过敏治疗措施, 如使用激素、抗组胺药等。

脱发: 化疗可能导致脱发, 但脱发通常在停止化疗后逐渐恢复。建议患者在化疗期间使用温和的洗发水, 避免使用刺激性强的染发剂和烫发剂等美发产品。

肝功能损害: 顺铂可能导致肝功能损害, 因此在使用化疗药物前, 需要检查肝功能。在化疗期间, 可以采取保肝治疗措施, 如使用还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等。

心脏毒性: 顺铂可能导致心脏毒性, 因此在使用顺铂联合吉西他滨化疗期间, 需要密切监测心脏功能。建议定期检查心电图和心肌酶学指标, 根据检查结果及时调整化疗方案或采取保护心脏功能的措施。

眼毒性和耳毒性: 顺铂可引起球后视神经炎和视乳头水肿, 导致大脑皮质失明。剂量相关的视力模糊以及色觉改变也是由顺铂给药引起的。顺铂可引起剂量依赖性耳毒性, 随着时间的推移会变得更糟。可导致单侧或双侧听力丧失、眩晕和前庭功能障碍。因此, 使用顺铂时, 应关注患者的视力及听力情况, 并且注意单次用药剂量。

生殖毒性: 美国食品和药物管理局将顺铂归类为妊娠 D 类药物。有积极的证据表明, 对人类胎儿及孕妇, 它是使用尽管有一定程度的风险。存活的胎儿表现出线粒体和骨骼异常、DNA 加合物形成和全身肿瘤形成的较高发生率。顺铂可导致男性无精子症。然而, 这通常在停止治疗后几年是可逆的。在妊娠的所有月份期间使用顺铂都有致畸性。顺铂治疗期间不推荐母乳喂养, 因为母乳能穿过胎盘屏障。在过去十年中发表的大量研究论文无疑证实了顺铂在人类和实验动物中均具有生殖毒性。

总之, 顺铂联合吉西他滨化疗的常见不良反应及处理措施需要根据患者的具体情况进行个体化处理。建议患者在化疗期间密切关注自身身体变化, 及时告知医生并遵循医生的建议进行治疗和处理。目前还没有针对顺铂毒性的特效解毒剂。治疗是支持性的和对症的。如果出现迟发性毒性, 应对患者进行至少 3 至 4 周的监测。为降低铂及其代谢物和静脉注射甘露醇的尿药浓度, 建议静脉输液 3~6 次/d。肾毒性的程度也会影响电解液的浓度, 必须进行监测并在必要时予以补充。恶心和呕吐可以用止吐药物来控制。肾上腺素和皮质类固醇加或不加抗组胺药均可用于治疗过敏反应。如果意外接触眼睛或皮肤, 应用肥皂和水彻底清洗受影响的皮肤, 并用大量水冲洗眼睛至少 15 分钟。顺铂引起的毒性的处理已经被描述。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2017) Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [2] 黄健. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南 2019 版[M]. 北京: 科学出版社, 2020.
- [3] 周利群, 李学松, 熊耕砚. 中国人群中尿路尿路上皮癌新进展[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(4): 504-506.

- [4] Martini, A., Daza, J., Poltiyelova, E., *et al.* (2019) Pathological Downstaging as a Novel Endpoint for the Development of Neoadjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *BJU International*, **124**, 665-671. <https://doi.org/10.1111/bju.14719>
- [5] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [6] Pabla, N. and Dong, Z. (2008) Cisplatin Nephrotoxicity: Mechanisms and Renoprotective Strategies. *Kidney International*, **73**, 994-1007. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002786>
- [7] Eastman, A. (1987) The Formation, Isolation and Characterization of DNA Adducts Produced by Anticancer Platinum Complexes. *Pharmacology & Therapeutics*, **34**, 155-166. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(87\)90009-X](https://doi.org/10.1016/0163-7258(87)90009-X)
- [8] Siddik, Z.H. (2003) Cisplatin: Mode of Cytotoxic Action and Molecular Basis of Resistance. *Oncogene*, **22**, 7265-7279. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206933>
- [9] Cohen, S.M. and Lippard, S.J. (2001) Cisplatin: From DNA Damage to Cancer Chemotherapy. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, **67**, 93-130. [https://doi.org/10.1016/S0079-6603\(01\)67026-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6603(01)67026-0)
- [10] Hastak, K., Alli, E. and Ford, J.M. (2010) Synergistic Chemosensitivity of Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines to Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition, Gemcitabine, and Cisplatin. *Cancer Research*, **70**, 7970-7980. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4521>
- [11] Hu, X.C., Zhang, J., Xu, B.H., Cai, L., Ragaz, J., Wang, Z.H., Wang, B.Y., Teng, Y.E., Tong, Z.S., Pan, Y.Y., Yin, Y.M., Wu, C.P., Jiang, Z.F., Wang, X.J., Lou, G.Y., Liu, D.G., Feng, J.F., Luo, J.F., Sun, K., Gu, Y.J., Wu, J. and Shao, Z.M. (2015) Cisplatin plus Gemcitabine versus Paclitaxel plus Gemcitabine as First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (CBCSG006): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 436-446. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70064-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70064-1)
- [12] Zhang, J., Lin, Y., Sun, X.J., Wang, B.Y., Wang, Z.H., Luo, J.F., Wang, L.P., Zhang, S., Cao, J., Tao, Z.H., Wu, J., Shao, Z.M., Yang, W.T. and Hu, X.C. (2018) Biomarker Assessment of the CBCSG006 Trial: A Randomized Phase III Trial of Cisplatin plus Gemcitabine Compared with Paclitaxel plus Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **29**, 1741-1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy209>
- [13] Murphy, C.G. and Seidman, A.D. (2009) Evolving Approaches to Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracyclines and Taxanes. *Clinical Breast Cancer*, **9**, S58-S65. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.s.006>
- [14] Kim, J.S., Park, I.H., Lee, K.S. and Ro, J. (2014) Outcomes of Palliative Weekly Low-Dose Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy in Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer Patients. *Journal of Breast Cancer*, **17**, 339-343. <https://doi.org/10.4048/jbc.2014.17.4.339>
- [15] Erten, C., Demir, L., Somali, I., Alacacioglu, A., Kucukzeybek, Y., Akyol, M., Can, A., Dirican, A., Bayoglu, V. and Tarhan, M.O. (2013) Cisplatin plus Gemcitabine for Treatment of Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A Preferential Option for Triple Negative Patients? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **14**, 3711-3717. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.6.3711>
- [16] Bodnar, L., Wcislo, G., Gasowska-Bodnar, A., Synowiec, A., Szarlej-Wcislo, K. and Szczylik, C. (2008) Renal Protection with Magnesium Subcarbonate and Magnesium Sulphate in Patients with Epithelial Ovarian Cancer after Cisplatin and Paclitaxel Chemotherapy: A Randomised Phase II Study. *European Journal of Cancer*, **44**, 2608-2614. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.08.005>
- [17] Mehta, R.L., Awdishu, L., Davenport, A., Murray, P.T., Macedo, E., Cerda, J., Chakaravarthi, R., Holden, A.L. and Goldstein, S.L. (2015) Phenotype Standardization for Drug-Induced Kidney Disease. *Kidney International*, **88**, 226-234. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.115>
- [18] Oh, G.S., Kim, H.J., Shen, A., Lee, S.B., Khadka, D., Pandit, A. and So, H.S. (2014) Cisplatin-Induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving Treatment Strategies. *Electrolyte Blood Press*, **12**, 55-65. <https://doi.org/10.5049/EBP.2014.12.2.55>
- [19] Daugaard, G., Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N.H., Bruunshuus, I., Bucher, D. and Leyssac, P.P. (1988) Renal Tubular Function in Patients Treated with High-Dose Cisplatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **44**, 164-172. <https://doi.org/10.1038/clpt.1988.132>
- [20] Oka, T., Kimura, T., Suzumura, T., Yoshimoto, N., Nakai, T., Yamamoto, N., Matsuura, K., Mitsuoka, S., Yoshimura, N., Kudoh, S. and Hirata, K. (2014) Magnesium Supplementation and High Volume Hydration Reduce the Renal Toxicity Caused by Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients with Lung Cancer: A Toxicity Study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **15**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-70>
- [21] Lajer, H. and Daugaard, G. (1999) Cisplatin and Hypomagnesemia. *Cancer Treatment Reviews*, **25**, 47-58. <https://doi.org/10.1053/ctrv.1999.0097>
- [22] Hodgkinson, E., Neville-Webbe, H.L. and Coleman, R.E. (2006) Magnesium Depletion in Patients Receiving Cisplatin-Based Chemotherapy. *Clinical Oncology*, **18**, 710-718. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.06.011>

- [23] Miller, R.P., Tadagavadi, R.K., Ramesh, G. and Reeves, W.B. (2010) Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins*, **2**, 2490-2518. <https://doi.org/10.3390/toxins2112490>
- [24] Crona, D.J., Faso, A., Nishijima, T.F., McGraw, K.A., Galsky, M.D. and Milowsky, M.I. (2017) A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*, **22**, 609-619. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0319>
- [25] Aalbersberg, E.A., Rossi, M.M., de Wit-van der Veen, L.J., Walraven, I., van den Heuvel, M.M., Sonke, J.J., Belderbos, J.S. and Vogel, W.V. (2019) Prehydration in Cisplatin-Based CCRT: Effects on Tumour Concentrations and Treatment Outcome. *Radiotherapy & Oncology*, **134**, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.015>
- [26] Biedermann, B., Landmann, C., Kann, R., Passweg, J., Soler, M., Lohri, A., Rochlitz, C., Herrmann, R. and Pless, M. (2000) Combined Chemoradiotherapy with Daily Low-Dose Cisplatin in Locally Advanced Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiotherapy & Oncology*, **56**, 169-173. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(00\)00203-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(00)00203-6)
- [27] Hazuka, M.B., Crowley, J.J., Bunn Jr., P.A., O'Rourke, M., Braun, T.J. and Livingston, R.B. (1994) Daily Low-Dose Cisplatin plus Concurrent Highdose Thoracic Irradiation in Locally Advanced Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Phase II Southwest Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **12**, 1814-1820. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.9.1814>
- [28] 白春梅, 徐光勋, 赵永强, 等. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验[J]. 中国医学科学院学报, 2004, 26(4): 437-441.
- [29] Vadhan-Raj, S., Murray, L.J., Bueso-Ramos, C., *et al.* (1997) Stimulation of Megakaryocyte and Platelet Production by a Single Dose of Recombinant Human Thrombopoietin in Patients with Cancer. *Annals of Internal Medicine*, **126**, 673-681. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-9-199705010-00001>
- [30] Semb, S., Helgstrand, F., Hjerne, F. and Bytzer, P. (2017) Persistent Severe Hypomagnesemia Caused by Proton Pump Inhibitor Resolved after Laparoscopic Fundoplication. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 6907-6910. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i37.6907>
- [31] Besic, N., Zagar, S., Pilko, G., Peric, B. and Hocevar, M.J.R. (2008) Influence of Magnesium Sulphate Infusion before Total Thyroidectomy on Transient Hypocalcemia—A Randomised Study. *Radiology and Oncology*, **42**, 143-150. <https://doi.org/10.2478/v10019-008-0010-8>
- [32] Jiang, D.M., Dennis, K., Steinmetz, A., Clemons, M., Asmis, T.R., Goodwin, R.A. and Vickers, M.M. (2016) Management of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Induced Hypomagnesemia: A Systematic Review. *Clinical Colorectal Cancer*, **15**, e117-e123. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.02.011>