肿瘤患者化疗后重度骨髓抑制的相关因素及预测模型初探Δ

何丽霞[1,2*],罗婷婷[1,2],袁小龙[1,2],王中方[1,2],殷　勤[1,2#](1.皖南医科大学第二附属医院药剂科,安徽 芜湖 241000;2.皖南医科大学药学院,安徽 芜湖　241002)

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2026)10-1185-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2026.10.008

摘　要　目的:探讨肿瘤患者化疗后发生骨髓抑制的相关的化疗前因素,并初步建立预测模型。方法:回顾性分析2024年1月—2025年12月某院化疗后骨髓抑制的140例恶性肿瘤患者资料,依据疾病分级将其分为轻度组(Ⅰ~Ⅱ度,78例)与重度组(Ⅲ~Ⅳ度,62例)。采用单因素及多因素logistic回归分析重度骨髓抑制的相关因素,ROC曲线评价模型区分度,决策曲线(DCA)评估临床净获益,并按化疗方案进行探索性分层分析。结果:多因素logistic回归分析显示,含铂联合化疗方案(OR=2.767,P=0.015)、较低的化疗前总胆红素(OR=0.960,P=0.029)和较高的化疗前血小板(OR=1.005,P=0.017)与重度骨髓抑制独立相关。联合模型AUC为0.672(95%CI=0.599~0.734,P=0.008)。探索性分层分析显示,上述实验室指标仅在含铂联合化疗亚组中达到统计学意义。DCA表明风险阈值在0.20~0.46之间具有一定临床分流价值。结论:含铂联合化疗、较低的化疗前总胆红素和较高的化疗前血小板与发生骨髓抑制患者的严重程度相关。基于上述指标初步建立的预测模型操作便捷,可作为化疗前快速评估的辅助工具,为临床个体化干预思路提供借鉴。

关键词　肿瘤化疗;骨髓抑制;相关因素;预测模型;临床用药

Associated Factors and Preliminary Predictive Model for Severe Myelosuppression in Cancer Patients after Chemotherapy Δ

HE Lixia[1,2], LUO Tingting[1,2], YUAN Xiaolong[1,2], WANG Zhongfang[1,2], YIN Qin[1,2](1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical University, Anhui Wuhu 241000, China; 2. School of Pharmacy, Wannan Medical University, Anhui Wuhu 241002, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To investigate the pre-chemotherapy factors associated with severe myelosuppression in cancer patients who developed myelosuppression after chemotherapy, and to preliminarily establish a predictive model. METHODS: A retrospective analysis was conducted on 140 patients with malignant tumors who developed myelosuppression after chemotherapy in a hospital from January 2024 to December 2025. According to the disease grade, the patients were divided into a mild group (grades Ⅰ-Ⅱ, 78 cases) and a severe group (grades Ⅲ-Ⅳ, 62 cases). Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify factors associated with severe myelosuppression. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the discriminative ability of the model, and decision curve analysis (DCA) was performed to assess the net clinical benefit. Exploratory stratified analysis was conducted according to chemotherapy regimens. RESULTS: Multivariate logistic regression analysis showed that platinum-based combination chemotherapy (OR = 2.767, P = 0.015), lower pre-chemotherapy total bilirubin (OR = 0.960, P = 0.029), and higher pre-chemotherapy platelet count (OR = 1.005, P = 0.017) were independently associated with severe myelosuppression. The combined model achieved an AUC of 0.672 [95% CI (0.599-0.734), P = 0.008]. Exploratory stratified analysis indicated that the aforementioned laboratory indicators reached statistical significance only in the platinum-based chemotherapy subgroup. DCA demonstrated a certain clinical triage value within the risk threshold range of 0.20-0.46. CONCLUSIONS: Platinum-based combination chemotherapy, lower pre-chemotherapy total bilirubin, and higher pre-chemotherapy platelet count are associated with the severity of myelosuppression. The preliminarily established predictive model based on the above indicators is

Δ 基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(No.2025jyxm0666);皖南医学院质量工程项目(No.2024jyxm59,2024jyxm71);皖南医科大学第二附属医院三新项目(No.Y26032)

* 主管药师。研究方向:临床药理学及药事管理。E-mail: lixiahelucky@yeah.net
# 通信作者:副教授,研究生导师。研究方向:药事管理学教学工作。E-mail:yq0553@163.com

convenient to operate and may serve as an auxiliary tool for rapid pre-chemotherapy assessment, providing a reference for clinical individualized intervention strategies.

KEYWORDS Cancer chemotherapy; Myelosuppression; Associated factors; Predictive model; Clinical medication

化疗是实体肿瘤综合治疗的重要手段[1]。重度骨髓抑制是化疗最主要的剂量限制性毒性,可导致感染、出血等不良事件,引起化疗延迟、减量甚至中断[2-4],该情况在含铂化疗方案中尤为突出[5]。识别化疗前与Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生相关的危险因素,有助于对化疗后患者开展分层监测、支持治疗与药学监护,降低重度骨髓抑制发生风险,减轻患者及医疗体系负担。目前国内外已构建化疗相关骨髓抑制发生的预测模型,但预测指标尚无统一标准,多数模型受肿瘤类型及人群限制,临床可及性与推广性有限[6-9]。本研究以化疗后发生骨髓抑制的恶性肿瘤患者为对象,探讨重度骨髓抑制的相关发生因素并初步建立预测模型,旨在为个体化干预及化疗安全管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2024 年 1 月—2025 年 12 月皖南医科大学第二附属医院收治的 140 例恶性肿瘤化疗后骨髓抑制患者资料。参考《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)》[10],最终依据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准第 5 版(NCI-CTCAE 5.0)进行诊断分级[11-12]。Ⅰ~Ⅱ度为轻度骨髓抑制组(n=62),Ⅲ~Ⅳ度为重度骨髓抑制组(n=78)。

纳入标准:经病理学确诊为恶性肿瘤;接受化疗并出现Ⅰ~Ⅳ度骨髓抑制;临床及实验室资料完整。排除标准:合并原发性血液系统疾病;严重肝肾功能衰竭或凝血功能障碍;临床资料缺失或骨髓抑制分级无法判定。本研究经院医学伦理委员会批准(WYEFYLS2026030),资料来源于住院电子病历系统,由 2 名研究者独立提取并交叉核对。

1.2 方法

收集临床因素(性别、年龄、体重、高血压、糖尿病、原患疾病、化疗方案)及化疗前实验室指标(总胆红素、淋巴细胞、白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白、白蛋白)。消化系统肿瘤包括胃、肠、食管、胰腺及肝胆系统肿瘤;含铂方案含顺铂、卡铂、奥沙利铂等铂类药物。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 和 R 4.2.0 软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,组间比较行χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本均数 t 检验,不符合正态分布者以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。年龄分界(65 岁)参考临床常规标准及既往老年肿瘤化疗研究的分组标准[13-14];本研究以体重 60 kg 作为分层依据。既往研究表明,BMI 或体重状态与骨髓抑制风险密切相关,且 ROC 曲线常用于评估此类预测指标的效能[6,15]。单因素分析中 P<0.05 的变量纳入多因素 logistic 回归。根据多因素分析筛选的变量构建预测模型,采用 ROC 曲线评价区分度,DCA 决策曲线评估临床净获益。按化疗方案进行探索性分层分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

140 例患者中男 79 例(56.43%),女 61 例(43.57%);年龄≤65 岁 72 例(51.4%),>65 岁 68 例(48.6%);体重≤60 kg 76 例(54.3%),>60 kg 64 例(45.7%);合并高血压 51 例(36.4%),糖尿病 18 例(12.9%);轻度骨髓抑制 78 例(55.7%),重度骨髓抑制 62 例(44.3%)。

2.2 重度骨髓抑制临床相关性分析

单因素分析显示,两组年龄、体重、原患疾病类型及化疗方案比较,差异有统计学意义(P<0.05);两组性别、高血压及糖尿病比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 轻度与重度骨髓抑制患者临床特征比较[例(%)]

因素	重度抑制组(n=78)	轻度抑制组(n=62)	χ^2	P
性别			0.114	0.735
男	34(54.84)	45(57.69)		
女	28(45.16)	33(42.31)		
高血压			2.436	0.119
是	27(43.55)	24(24.24)		
否	35(56.45)	54(69.23)		
糖尿病			0.002	0.988
是	8(12.90)	10(12.82)		
否	54(87.10)	68(87.18)		
年龄			4.015	0.045
≤65 岁	26(41.94)	46(58.97)		
>65 岁	36(58.06)	32(41.03)		
体重			4.693	0.031
≤60 kg	40(64.52)	36(46.15)		
>60 kg	22(35.48)	42(53.85)		
原患疾病			4.169	0.041
消化系统肿瘤	37(59.68)	33(42.31)		
非消化系统肿瘤	25(40.32)	45(57.69)		
化疗方案			5.105	0.024
含铂联合化疗	42(67.74)	38(48.72)		
非铂化疗	20(32.26)	40(51.28)		

2.3 重度骨髓抑制与化疗前实验室指标的相关性分析

两组化疗前总胆红素、血小板比较,差异有统计学意义(P<0.05);与轻度抑制组相比,重度抑制组的总胆红素水平较低、血小板计数较高(P<0.05)。白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血红蛋白及白蛋白在两组间比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

2.4 重度骨髓抑制多因素 logistic 回归分析

以骨髓抑制严重程度为因变量(轻度抑制组=0,重度抑制组=1);自变量包括性别(男=1,女=0)、年龄(>65 岁=1,≤65 岁=0)、体重(>60 kg=1,≤60 kg=0)、原患疾病(消化系统肿瘤=1,非消化系统肿瘤=0)、化疗方案(含铂联合化疗=1,非铂化疗=0),以及化疗前血小板、化疗前总胆红素(均为连续变量,取实验室实测值)。含铂联合化疗、化疗前血小板水平升高是重度骨髓抑制的独立危险因素,化疗前总胆红素水平降低是重度骨髓抑制的独立保护因素(P<0.05)。年龄、原患疾病、体重、性别与重度骨髓抑制无独立相关性(P>0.05)。见表 3。

表 2　两组骨髓抑制患者化疗前实验室指标比较

指标	轻度抑制组(n=78)	重度抑制组(n=62)	Z/t	P
总胆红素/($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	9.35(7.03,12.58)	7.60(5.65,11.41)	2.221	0.027
淋巴细胞/[$M(P_{25}, P_{75})$,$\times10^9\,L^{-1}$]	0.98(0.80,1.31)	1.23(0.80,1.68)	-1.309	0.191
白细胞/[$M(P_{25}, P_{75})$,$\times10^9\,L^{-1}$]	4.92(3.92,6.35)	5.86(3.96,8.43)	-1.586	0.113
中性粒细胞/[$M(P_{25}, P_{75})$,$\times10^9\,L^{-1}$]	3.10(2.42,4.62)	4.07(2.20,5.86)	-0.915	0.362
血小板/[$M(P_{25}, P_{75})$,$\times10^9\,L^{-1}$]	149.50(112.25,200.00)	176.02(118.25,254.25)	-1.995	0.046
血红蛋白/($\bar{x}\pm s$, g/L)	107.37±15.05	104.56±18.71	0.606	0.546
血清白蛋白/($\bar{x}\pm s$, g/L)	40.20±4.52	38.89±4.91	1.649	0.102

表 3　重度骨髓抑制相关因素的多因素 logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
化疗方案	1.018	0.421	5.854	0.015*	2.767	1.210~6.324
年龄	0.525	0.371	2.004	0.157	1.691	0.818~3.497
原患疾病	0.482	0.426	1.281	0.258	1.619	0.702~3.731
体重	-0.335	0.359	0.871	0.351	0.715	0.353~1.448
性别	0.208	0.365	0.324	0.569	1.231	0.602~2.518
化疗前血小板	0.005	0.002	5.683	0.017*	1.005	1.001~1.009
化疗前总胆红素	-0.041	0.019	4.792	0.029*	0.960	0.925~0.996
常数项	-1.794	0.712	6.334	0.012	0.166	-

注:将性别作为校正变量强制纳入多因素模型,主要用于控制混杂偏倚;*P<0.05。

2.5　联合模型的 ROC 曲线与 DCA 决策曲线分析

将多因素分析中差异有统计学意义的指标纳入联合模型。ROC 曲线显示,联合模型 AUC 为 0.672(95% CI = 0.599~0.734,P=0.008)。DCA 结果显示,在阈值概率 0.20~0.46 区间内,可兼顾干预收益与潜在风险,有一定临床分流价值;阈值超过 0.50 后虽有回落,但仍持续优于“均不干预”及“全部干预”两种极端策略。见图 1 和图 2。

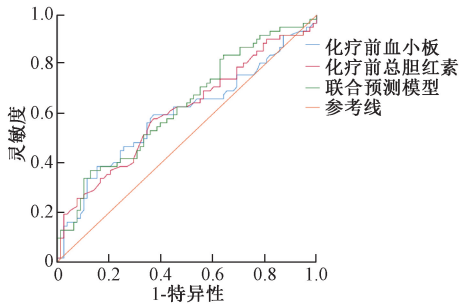

图 1　联合模型预测重度骨髓抑制的 ROC 曲线

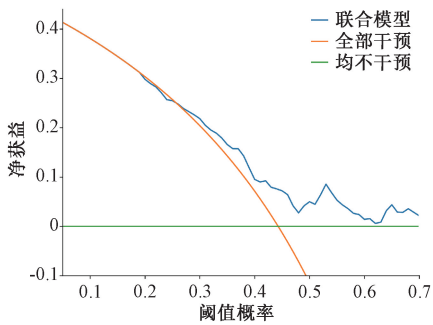

图 2　联合模型 DCA 曲线

2.6　化疗方案亚组分析

按化疗方案进行探索性亚组分析。鉴于未进行正式交互作用检验且各亚组样本量较小,为避免过拟合,仅将全人群模型中显著的两个连续变量(化疗前血小板和总胆红素)纳入简约模型。结果显示:含铂亚组中两者均与重度骨髓抑制相关(P<0.05);非铂化疗亚组中均无统计学意义(P>0.05)。见表 4。

表 4　不同化疗方案亚组的 logistic 回归分析

分组	变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
含铂联合化疗(n=80)	血小板*	0.006	0.002	6.112	0.013	1.006	1.001~1.011
	总胆红素*	-0.046	0.021	5.014	0.025	0.955	0.918~0.994
非铂化疗(n=60)	血小板*	0.003	0.003	1.005	0.316	1.003	0.997~1.009
	总胆红素*	-0.021	0.024	0.778	0.378	0.979	0.934~1.027

注:*表示为化疗前检测。

3　讨论

本研究纳入已发生骨髓抑制的患者,该设计的研究依据:Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制直接决定化疗是否减量或中断,是临床决策的核心;在已发生骨髓抑制的人群中比较轻、重两组临床特征,有助于精准识别加重骨髓抑制的预警指标。

含铂化疗后骨髓抑制发生率高达 92%[5],重度骨髓抑制是其最主要的剂量限制性毒性。本研究发现,含铂联合化疗是Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制的独立相关因素(P=0.015),与既往报道一致[16-17]。铂类药物可直接损伤骨髓造血干细胞,联合用药时毒性叠加,显著增加重度骨髓抑制风险[18-19]。该结果提示,含铂联合化疗在已发患者中需优先关注。

既往报道化疗前总胆红素和血小板升高与重度骨髓抑制独立相关[20-21],基线胆红素升高是严重中性粒细胞减少症的重要风险因素[22]。而本研究发现胆红素降低与重度骨髓抑制相关,这一差异可能与研究对象和化疗方案不同有关——既往研究多聚焦于经肝脏代谢的药物,而铂类药物主要经肾脏排泄,胆红素水平难以直接反映其体内清除能力;基线血小板升高人群可能因骨髓微环境对化疗损伤更敏感而风险增高,相关机制有待进一步阐明。

黄家良等[6]发现,年龄、身体质量指数及治疗前淋巴细胞数是发生重度骨髓抑制的独立危险因素;刘阳等[23]报道,身体质量指数、淋巴细胞数、单核细胞数及血清白蛋白水平与乳腺癌化疗后骨髓抑制相关。本研究中,上述指标在两组间均无统计学差异;年龄>65 岁和体重≤60 kg 在单因素分析中提示相关,但多因素校正后未保持独立相关。结果差异可能与肿瘤类型、化疗方案、肝肾功能、合并症和支持治疗不同有关。年龄和体重虽非本研究提示的独立相关因素,仍应在化疗方案选择和药学监护中予以关注[24-25]。

本研究基于含铂联合化疗、化疗前总胆红素及血小板 3 项指标构建预测模型,AUC 为 0.672,优于随机猜测(AUC>0.50)。且 DCA 显示在 0.20~0.46 风险阈值区间具有净临床获益。亚组分析显示,上述指标在含铂化疗组中独立相关性显著(P<0.05)。该模型操作简便、成本低廉,可作为化疗前快速

筛查高危个体的辅助工具,为临床分层管理及后续前瞻性研究提供参考。

本研究中联合模型 AUC 为 0.672,分析原因可能包括:(1)骨髓抑制受药物种类与剂量、药代动力学、肿瘤负荷、肝肾功能及合并用药等多重因素影响,单凭化疗前指标难以全面反映其复杂性;(2)本研究为单中心回顾性设计,样本量有限,肿瘤类型及化疗方案差异较大;(3)化疗药物实际给药剂量、体表面积校正剂量、既往化疗次数等潜在影响因素未纳入分析。上述因素均可能在一定程度上影响模型的预测效能。

除上述局限外,本研究仅纳入已发生骨髓抑制的患者,未设无骨髓抑制对照组,结论不宜外推至所有化疗患者;未行外部验证,模型的外推性尚不明确。后续拟开展多中心前瞻性研究进一步验证。

综上所述,含铂联合化疗方案、较低的化疗前总胆红素水平及较高的化疗前血小板水平与已发骨髓抑制患者的严重程度独立相关。基于上述指标构建的联合模型简便易行,可作为识别重度骨髓抑制高危因素及风险筛查的参考工具,为开展个体化干预提供参考。

参考文献

[1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.

[2] Li Rui, Zhang Tong, Yan Shaohua, et al. Chinese medicine combined with adjuvant chemotherapy for improving myelosuppression in colorectal cancer patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. Chin J Integr Med, 2024, 30(7): 643-652.

[3] 黄家俏, 赵冠耀, 石春勤, 等. 42 例抗肿瘤药致重度骨髓抑制不良反应分析与警戒[J]. 中国处方药, 2023, 21(12): 89-92.

[4] Lyman G H, Kuderer N M, Aapro M. Improving outcomes of chemotherapy: established and novel options for myeloprotection in the COVID-19 era[J]. Front Oncol, 2021, 11: 697908.

[5] Fei Kailun, Yang Wenjing, Duan Jianchun, et al. Burden of chemotherapy-induced myelosuppression (CIM) in Chinese patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): a retrospective real-world study[J]. Chin Med J Pulm Crit Care Med, 2025, 3(3): 209-217.

[6] 黄家良, 夏坤健, 郭伟, 等. 三阴性乳腺癌化疗致重度骨髓抑制的危险因素分析及其预测模型的构建[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2023, 44(5): 886-892.

[7] Liu Yuming, Du Yanyuan, Song Ying, et al. Predicting chemotherapy-induced myelosuppression in colorectal cancer: an interpretable, machine learning-based nomogram[J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(42): 112180.

[8] Ou Hongya, Tan Z, Shen Anle, et al. Development of a machine learning-based risk prediction model and analysis of risk factors for docetaxel-induced bone marrow suppression in breast cancer patients[J]. Int J Clin Pharm, 2025, 47(6): 1874-1884.

[9] Li Mujie, Wang Quan, Lu Peng, et al. Development of a machine learning-based prediction model for chemotherapy-induced myelosuppression in children with Wilms' tumor[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(4): 1078.

[10] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. 癌症,1992,(3):254.

[11] Miller A B, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47(1): 207-214.

[12] U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5[EB/OL]. (2017-11-27)[2026-05-20]. https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf.

[13] 张春丽, 冯茹, 李江涛, 等. 综合性老年评估体系对中国老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的预后价值[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(4): 271-276.

[14] 葛郁平, 华雨薇, 王利娜, 等. 改良 CARG 模型指导抗癌药物剂量调整对老年肿瘤患者不良反应的影响[J]. 基础医学与临床, 2025, 45(10): 1277-1283.

[15] 吴晓文, 黄银梅, 邱潮锋. 基于 logistic 回归分析探究非小细胞肺癌骨髓抑制的危险因素及预测方法[J]. 安徽医药, 2021, 25(5): 894-898.

[16] Oun R, Moussa Y E, Wheate N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists[J]. Dalton Trans, 2018, 47(19): 6645-6653.

[17] Huang Hanxue, Liu Junyan, Xiao Qi, et al. GWAS study of myelosuppression among NSCLC patients receiving platinum-based combination chemotherapy[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2025, 57(8): 1281-1291.

[18] Manavi M A, Fathian Nasab M H, Mohammad Jafari R, et al. Mechanisms underlying dose-limiting toxicities of conventional chemotherapeutic agents[J]. J Chemother, 2024, 36(8): 623-653.

[19] 梁良, 于双双, 陈菲, 等. 注射用紫杉醇化疗患者骨髓抑制真实世界发生情况及危险因素分析[J]. 临床合理用药, 2025, 18(13): 38-41.

[20] Zhang Qilin, Wu Tingting, Han Yong, et al. Chemotherapy-induced myelosuppression in esophageal cancer patients: risks and suggestions for its management[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(3): 530-537.

[21] Han Jing, Yin Hongling, Liu Na, et al. Risk prediction models for chemotherapy-induced myelosuppression: a systematic review[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2025, 86(11): 1-21.

[22] Yamada Yu, Fujii H, Ohata K, et al. High total bilirubin level is a significant risk factor for severe neutropenia in patients receiving irinotecan-based chemotherapy[J]. Med Oncol, 2019, 36(7): 63.

[23] 刘阳, 骆亭亭, 李红健, 等. 乳腺癌 AC-T 化疗方案致骨髓抑制的危险因素分析及其风险预测模型的构建[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(21): 2503-2511.

[24] Lichtman S M, Skirvin J A, Vemulapalli S. Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 46(2): 101-114.

[25] van Doorn L, Crombag M R B S, Rier H N, et al. The influence of body composition on the systemic exposure of paclitaxel in esophageal cancer patients[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(1): 47.

(收稿日期:2026-05-21 修回日期:2026-09-02)