

·临床研究·

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

黄家良¹, 夏坤健², 郭伟¹, 万成鹏¹, 王琳², 唐娜¹, 李顶²

(1. 九江学院第二附属医院普通外科, 江西九江, 332005; 2. 南昌大学第二附属医院乳腺外科, 江西南昌, 330006)

摘要:【目的】探究三阴性乳腺癌(TNBC)化疗致重度骨髓抑制的危险因素,构建TNBC化疗致重度骨髓抑制的预测模型并对其进行验证。【方法】以2016年9月2日至2021年9月2日在南昌大学第二附属医院接受蒽环类联合环磷酰胺序贯紫杉醇化疗方案的TNBC病人为研究对象,分为重度骨髓抑制组与无/轻度骨髓抑制组。采用 χ^2 检验及二元logistic回归分析化疗致重度骨髓抑制的危险因素并建立预测模型。采用Hosmer-Lemeshow检验及受试者工作特征(ROC)曲线评价回归模型的预测效能。采用Kappa一致性检验对回归模型进行外部验证。【结果】本研究符合纳入和排除标准的乳腺癌患者207例。重度骨髓抑制患者106例(51%)。二元logistic回归多因素分析显示,年龄40~60岁(OR=3.463, 95%CI: 1.144~10.486, $P=0.028$)、年龄>60岁(OR=3.474, 95%CI: 1.004~12.020, $P=0.049$)、身体质量指数(BMI)18.5~24.0(OR=1.445, 95%CI: 0.686~3.087, $P=0.328$)、BMI<18.5(OR=3.582, 95%CI: 1.260~10.182, $P=0.017$)、肿瘤TNM分期Ⅱ期(OR=1.698, 95%CI: 0.831~3.468, $P=0.146$)、肿瘤TNM分期Ⅲ期(OR=2.943, 95%CI: 1.199~7.227, $P=0.019$)、既往糖尿病(OR=2.441, 95%CI: 1.076~5.539, $P=0.033$)、治疗前前白蛋白水平低下(OR=2.759, 95%CI: 1.141~6.669, $P=0.024$)以及治疗前淋巴细胞低下(OR=3.428, 95%CI: 1.689~6.958, $P=0.001$)是化疗致重度骨髓抑制的独立危险因素。logistic回归模型 Hosmer-Lemeshow 检验的 χ^2 值为11.507, $P=0.175$, ROC曲线下面积为0.763, 标准误0.033, 95%CI: 0.698~0.828, $P<0.001$ 。外部验证显示,预测模型特异度为88%,灵敏度80%;Kappa值为0.679, 标准误为0.081, $P=0.000$ 。【结论】此logistic回归模型具有较高的预测效能,对临床医师预测TNBC患者是否出现重度骨髓抑制有一定的参考价值。

关键词:三阴性乳腺癌;辅助化疗;骨髓抑制;预测模型;危险因素

中图分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2023)05-0886-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0523

Risk Factors and Predictive Model for Severe Myelosuppression due to Chemotherapy in Triple-negative Breast Cancer

HUANG Jia-liang¹, XIA Kun-jian², GUO Wei¹, WAN Cheng-peng¹,
WANG Lin², TANG Na¹, LI Ding²

(1. Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Jiujiang College, Jiujiang 332005, China;

2. Department of Breast Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Correspondence to: XIA Kun-jian; E-mail: 411439019155@email.ncu.edu.cn

Abstract:【Objective】To investigate the risk factors and construct a predictive model for severe myelosuppression due to chemotherapy in triple negative breast cancer (TNBC).【Methods】Patients with TNBC who received anthracycline combined with cyclophosphamide sequential paclitaxel chemotherapy regimen at the Second Affiliated Hospital of Nanchang University from September 2, 2016 to September 2, 2021 were selected and assigned to severe myelosuppression group and no/mild myelosuppression group. The χ^2 test and binary logistic regression were used to analyze the risk factors

收稿日期:2023-05-17

作者简介:黄家良,第一作者,副教授,研究方向:乳腺癌的基础与临床研究,E-mail: hjljx2003@126.com;夏坤健,通信作者,

E-mail: 411439019155@email.ncu.edu.cn

for severe myelosuppression due to chemotherapy and to develop a prediction model. Hosmer–Lemeshow test and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to evaluate the predictive efficiency of the regression model. Kappa consistency test was used to verify the regression model externally.【Results】A total of 207 patients who met the inclusion were enrolled and 106 patients (51%) had severe myelosuppression. Binary logistic regression multivariate analysis showed that age 40 to 60 years (OR = 3.463, 95% CI: 1.144 to 10.486, $P = 0.028$), age >60 years (OR = 3.474, 95% CI: 1.004 to 12.020, $P = 0.049$), body mass index (BMI) 18.5 to 24.0 (OR = 1.445, 95% CI: 0.686 to 3.087, $P = 0.328$), BMI < 18.5 (OR = 3.582, 95% CI: 1.260 to 10.182, $P = 0.017$), tumor TNM stage II (OR = 1.698, 95% CI: 0.831 to 3.468, $P = 0.146$), tumor TNM stage III (OR = 2.943, 95% CI: 1.199 to 7.227, $P = 0.019$), previous diabetes (OR = 2.441, 95% CI: 1.076 to 5.539, $P = 0.033$), low pre-treatment albumin level (OR = 2.759, 95% CI: 1.141 to 6.669, $P = 0.024$) and low pre-treatment lymphocytes (OR = 3.428, 95% CI: 1.689 to 6.958, $P = 0.001$) were independent risk factors for severe myelosuppression due to chemotherapy. The χ^2 value for the logistic regression model Hosmer–Lemeshow test was 11.507, $P = 0.175$, the area under the ROC curve was 0.763, standard error 0.033, 95% CI: 0.698–0.828, $P = 0.000$. External validation showed that the prediction model had a specificity of 88% and a sensitivity of 80%; the kappa value was 0.679, standard error 0.081, $P = 0.000$.【conclusion】This logistic regression model had high predictive efficacy and is useful for clinicians to predict whether patients with TNBC develop severe myelosuppression.

Key words: triple-negative breast cancer; adjuvant chemotherapy; myelosuppression; predictive model; risk factors

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(5): 886–892]

国际癌症研究所发布的2020年全球癌症数据报告显示乳腺癌已超越肺癌成为全球发病率最高的癌症^[1]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)指缺乏雌激素受体、孕激素受体以及人表皮生长因子受体2表达的浸润性乳腺癌^[2],因此, TNBC缺乏针对性治疗手段,目前手术和化疗仍是其主要治疗方法。TNBC约占所有乳腺癌病理类型的15%^[3],具有侵袭性强、预后差的特点^[4]。血液学毒性为化疗常见的药物不良反应,且具有剂量依赖性,发生率约为20%~40%^[5]。TNBC化疗周期长且通常采用联合用药方案,使药物对血液系统的毒性叠加,故因化疗致重度骨髓抑制而延期甚至中断化疗时有发生^[6]。现有指南并未介绍针对TNBC特定化疗方案下重度骨髓抑制的危险因素。因此,寻找出影响TNBC化疗致重度骨髓抑制的关键因素并建立预测模型具有重要的临床意义。本文旨在探讨TNBC患者接受蒽环类联合环磷酰胺序贯紫杉醇化疗方案致重度骨髓抑制的影响因素,并构建预测模型,从而更多地关注重度骨髓抑制高危人群,有望根据个体差异进行化疗前的有效干预,对预防和减少TNBC患者化疗后重度骨髓抑制的发生具有一定的临床意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年9月2日—2021年9月2日在南昌大学第二附属医院接受化疗的207例TNBC病人。所有病人的化疗方案均为多柔比星60 mg/m²+环磷酰胺600 mg/m²(共4次,每3周1次)序贯紫杉醇80 mg/m²(共12次,每周1次)。纳入标准:18岁及以上女性患者;病理证实的TNBC患者;化疗方案规范完整;病历资料完整;每周期化疗前后均接受血常规检查;同意并签署化疗知情同意书。排除标准:双侧乳腺癌患者;有远处转移的患者;伴有他原发肿瘤患者;曾在外院接受阶段性化疗后转入我院治疗的患者;治疗前接受任何影响血常规药物治疗的患者,如:集落刺激因子、糖皮质激素等;首次治疗前已发生骨髓抑制者;伴有自身免疫性疾病,血液系统疾病,终末期肾病的患者;伴有急性炎症或慢性炎症急性发病期的患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》对伦理学的要求,获得了南昌大学第二附属医院伦理委员会的批准(患者知情同意(审批号:2023-034))。

1.2 乳腺癌化疗致骨髓抑制的诊断标准

骨髓抑制按照世界卫生组织(world health organization, WHO)对化疗毒性评定标准^[7]将分为0~IV级(表1)。0~II级为无或轻度骨髓抑制定义为

无/轻度骨髓抑制组,Ⅲ~Ⅳ级为重度骨髓抑制定义为重度骨髓抑制组。

表1 骨髓抑制评定标准

Table 1 Bone marrow suppression assessment criteria

Items	Level 0	Level I	Level II	Level III	Level IV
Leukocytes ($\times 10^9/L$)	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Hemoglobins/ (g/L)	≥ 110	95-100	80-94	65-79	< 65
Platelets ($\times 10^9/L$)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25

1.3 研究方法

1.3.1 研究分组 采用病例对照研究方法,在完整的化疗周期中,根据血常规(化疗后1周)指标中的白细胞计数、血红蛋白、血小板计数的相对最低值进行判断,依据表1评定标准将出现重度骨髓抑制的患者定义为病例组,出现无/轻度骨髓抑制的患者定义为对照组。

1.3.2 信息采集 统计所有病人的临床病理资料如下:患者的基本特征:年龄、月经状态;营养状态:身体质量指数(body mass index, BMI)、治疗前血清白蛋白水平是否低下(< 40 g/L)、治疗前淋巴细胞是否降低(淋巴细胞计数 $< 2.5 \times 10^9/L$)等;病史信息:肿瘤组织学分级、肿瘤TNM分期、既往高血压病史、既往糖尿病病史等。

1.4 统计学方法

所有数据均采用SPSS 20.0统计软件和Graph-Pad Prism 8.0软件分析。本研究均为计数资料,以例(%)表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验,统计量为 χ^2 值,精确至0.001。将Pearson χ^2 检验单因素筛查 $P < 0.05$ 的因素纳入非条件logistic回归分析,并建立回归模型,回归过程采用逐步后退法,评价指标为OR和95%CI。采用Hosmer-Lemeshow检验及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线判断回归模型的预测效能。采用Kappa一致性检验验证回归模型的预测价值。当 $P < 0.05$,表示差异有统计学意义。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双尾)。

2 结果

2.1 单因素分析

病例组和对照组患者一般资料比较结果见表2。对照组患者101例,病例组患者106例,重度骨髓抑制发生率约为51%(106/207)。其中年龄、BMI、肿瘤TNM分期、既往糖尿病、治疗前白蛋白水平低下、治疗前淋巴细胞降低等6个指标间的差异有统计学意义($P < 0.05$);月经状态、肿瘤组织学分级、既往高血压等3个指标间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 多因素logistic回归分析

为研究TNBC化疗致重度骨髓抑制的危险因素,采用病例-对照研究方法,调查了病例207人,对照101人。采用非条件logistic回归分析数据,用向后法逐步筛选变量,以是否出现重度骨髓抑制为因变量,以前述单因素分析 $P < 0.05$ 的指标/因素为自变量进行,各变量赋值见表3-1,结果见表3-2。年龄(40~60岁、 > 60 岁)、BMI < 18.5 、肿瘤TNM分期Ⅲ期、既往糖尿病、治疗前白蛋白水平低下、治疗前淋巴细胞降低六个变量有统计学意义($P < 0.05$),OR估计值分别为3.463、3.474、3.582、2.943、2.441、2.759、3.428,OR的95%置信区间分别为(1.144, 10.486)、(1.004, 12.020)、(1.260, 10.182)、(1.199, 7.227)、(1.076, 5.539)、(1.141, 6.669)和(1.689, 6.958)。该logistic回归模型具有较高的拟合优度(Hosmer-Lemeshow检验的 χ^2 值为11.507, $P = 0.175 > 0.05$)。以模型预测重度骨髓抑制的概率值绘制ROC曲线,见图1,其ROC曲线下面积为0.763, $P < 0.001$,表明该模型具有较好的预测效能。

2.3 模型预测的建立及其外部验证

根据前述logistic回归结果,建立logistic回归预测模型: $\text{logit}(P) = -2.590 + 1.242X_1 + 1.245X_2 + 0.375X_3 + 1.276X_4 + 0.529X_5 + 1.079X_6 + 0.893X_7 + 0.015X_8 + 1.232X_9$,其中自变量: X_1 为年龄40~60岁, X_2 为年龄 > 60 岁, X_3 为BMI=18.5~24.0, X_4 为BMI < 18.5 , X_5 为TNM分期Ⅱ期, X_6 为TNM分期Ⅲ期, X_7 为既往糖尿病, X_8 为治疗前白蛋白水平低下, X_9 为治疗前淋巴细胞降低。根据前述纳排标准重新纳入81例在我院接受相同化疗方案的TNBC病人,根据前述诊断标准分为重度骨髓抑制组与无/轻度骨髓抑制组。将纳入病人的一般临床病理资料代入预测模

表2 病例组与对照组的一般临床病理资料比较

Table 2 Comparison of general clinicopathological data between the case group and the control group [n(%)]

Items	Control group (N=101)	Case group (N=106)	χ^2	P
Age/years			6.569	0.037
<40	17(16.8)	6(5.7)		
40~60	62(61.4)	75(70.8)		
>60	22(21.8)	25(23.6)		
Menstrual status			3.080	0.079
Non-menopausal	59(58.4)	49(36.2)		
Menopausal	42(41.6)	57(53.8)		
BMI			10.658	0.005
>24.0	35(34.7)	18(17.0)		
18.5~24.0	56(55.4)	66(62.3)		
<18.5	10(9.9)	22(20.8)		
Histological grading of tumors			0.521	0.771
I	18(17.8)	15(14.2)		
II	39(38.6)	43(40.6)		
III	44(43.6)	48(45.3)		
Tumor TNM Staging			12.502	0.002
I	54(53.5)	36(34.0)		
II	36(35.6)	40(37.7)		
III	11(10.9)	30(28.3)		
Diabetes			8.285	0.004
No	88(87.1)	75(70.8)		
Yes	13(12.9)	31(29.2)		
Hypertension			0.962	0.810
No	49(48.5)	48(45.3)		
Grade I	38(37.6)	39(36.8)		
Grade II	8(7.9)	9(8.5)		
Grade III	6(5.9)	10(9.4)		
Low albumin level before treatment			10.308	0.001
No	91(90.1)	77(72.6)		
Yes	10(9.9)	29(27.4)		
Decreased lymphocytes before treatment			16.884	<0.001
No	83(82.2)	59(55.7)		
Yes	18(17.8)	47(44.3)		

型,根据模型所得概率值预测为重度骨髓抑制组($P \geq 0.5$)与无/轻度骨髓抑制组($P < 0.5$)。经比较,该预测模型特异度为88%,灵敏度80.0%;阳性预

测值为87%,阴性预测值为82%;准确度为84%,见表4;经Kappa检验具有较高的一致性(Kappa值为0.679,标准误为0.081, $P < 0.001$)。

表 3-1 多因素 logistic 回归分析的变量赋值表
Table 3-1 Variable assignment table for multi-factor logistic regression analysis

Variables	Variable assignment		
Dependent variables			
Severe myelosuppression	No=0	Yes=1	
Independent variables			
Age(years)	<40=0	40~60=1	>60=2
BMI	>24.0=0	18.5~24.0=1	<18.5=2
Tumor TNM Staging	I =0	II =1	III =2
Diabetes	No=0	Yes=1	
Low albumin level before treatment	No=0	Yes=1	
Decreased lymphocytes before treatment	No=0	Yes=1	

表 3-2 logistic 回归分析结果

Table 3-2 Results of logistic regression analysis

Variable	<i>P</i>	\overline{OR}	OR 95%CI
Constant	<0.001	0.075	-
Age	0.085	-	-
40~60 years	0.028	3.463	(1.144, 10.486)
>60 years	0.049	3.474	(1.004, 12.020)
BMI	0.055	-	-
18.5~24.0	0.328	1.455	(0.686, 3.087)
<18.5	0.017	3.582	(1.260, 10.182)
Tumor TNM staging	0.050	-	-
Phase II	0.146	1.698	(0.831, 3.468)
Phase III	0.019	2.943	(1.199, 7.227)
Diabetes	0.033	2.441	(1.076, 5.539)
Low albumin level before treatment	0.024	2.759	(1.141, 6.669)
Decreased lymphocytes before treatment	0.001	3.428	(1.689, 6.958)

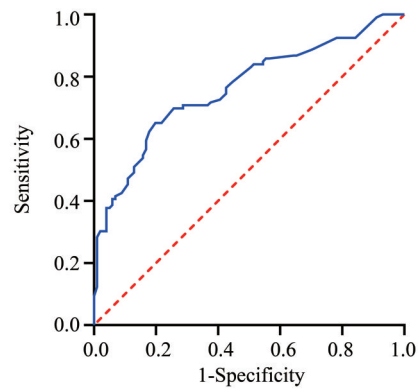


图 1 对 logistic 回归模型预测重度骨髓抑制的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves for logistic regression models predicting severe myelosuppression

3 讨论

TNBC 缺乏分子靶向治疗以及内分泌治疗等治疗手段,因此,辅助化疗是其术后主要治疗策略。蒽环类联合环磷酰胺序贯紫杉醇的化疗方案被认为是 TNBC 的标准术后辅助化疗方案^[8]。但该方案可导致重度骨髓抑制且具有剂量依赖性^[9]。重度骨髓抑制是完整化疗周期中断甚至化疗无法进行的原因之一。因此,研究 TNBC 行蒽环类药物联合环磷酰胺序贯紫杉醇化疗方案致重度骨髓抑制的危险因素且建立预测模型具有重要的临床意义。虽然化疗后骨髓抑制增加了患者化疗后感染甚至死亡的风险^[10],然而,亦有研究表明骨髓抑制可能是乳腺癌患者更佳预后的预测指标^[11]。Han 等^[12]发现在接受辅助化疗的早期乳腺癌患者中,没有出现中性粒细胞减少的患者 5 年生存率明显低于轻度中性粒细胞减少患者(65% vs. 89%, $P < 0.001$)和重度中性粒细胞减少患者(65% vs. 84%, $P = 0.033$)。因此,若根据本研究筛选出的各项风险因素对患者化疗前及化疗过程中进行有效干预,也许能够在一定程度上降低患者重度骨髓抑制风险,但是否这一行为可能反而会对患者预后造成负面作用则值得探讨。

本研究纳入的研究对象重度骨髓抑制发生率约为 51%,这与国内外研究相近^[13-14]。与王林等^[15]的研究类似,本研究表明,高龄为重度骨髓抑制的独立危险因素。其原因可能在于老年人身体机能较差,骨髓承受化疗打击的能力和再生修复能力较弱。与施珊珊等^[16]的研究相似,本研究中低 BMI

表4 logistic 回归模型的外部验证

Table 4 External validation of logistic regression model

Control group	Prediction group		
	No/mild myelosuppression	Severe myelosuppression	Percentage/%
No/mild myelosuppression	36	5	87.8
Severe myelosuppression	8	32	80.0
Percentage/%	81.8	86.5	84.0

(<18.5)的TNBC患者更易出现重度骨髓抑制的不良反应,提示对于化疗前病人,应注意加强营养。一项荟萃分析^[17]表明,对于绝经后女性,无论是否接受过激素替代疗法,BMI与乳腺癌风险均呈正相关。因此,维持良好的BMI对预防乳腺癌具有一定的意义。高肿瘤TNM分期亦是重度骨髓抑制的一个独立危险因素,这表明,临床分期较早的TNBC接受辅助化疗发生重度骨髓抑制的可能性更低。因此,强调早发现早治疗也是保证化疗顺利进行的一种手段。本研究结果显示,糖尿病为TNBC化疗致骨髓重度抑制的一个独立危险因素。其原因可能为以下两个方面:①糖尿病患者骨髓脂肪生成增加、骨髓微血管病变^[18],骨髓造血功能受损;②糖尿病药物本身对骨髓的毒性^[19]。因此,在临床实践中,应特别注意化疗病人血糖的管理。血清白蛋白水平低下是TNBC化疗致重度骨髓抑制的又一独立危险因素,其原因可能为白蛋白水平低下患者的营养状态以及肝功能状态较差,对化疗药物较为敏感^[20]。因此,化疗前应充分纠正患者的血清白蛋白水平。总淋巴细胞计数是评价细胞免疫的简易方法,测定简便、快速,适用于各年龄段,其正常值为 $(2.5 \sim 3.0) \times 10^9/L$ 。 $(1.8 \sim 1.5) \times 10^9/L$ 为轻度营养不良, $(1.5 \sim 0.9) \times 10^9/L$ 为中度营养不良, $<0.9 \times 10^9/L$ 为重度营养不良^[21]。同时,大量研究证实,淋巴细胞表现出了一定的抗肿瘤特性,其机制^[22-23]包括:①释放细胞毒性介质(如穿孔素和颗粒酶)诱导抗

体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)导致肿瘤细胞的裂解;②通过产生细胞因子如生长因子- β 和白细胞介素-10抑制免疫细胞介导的免疫应答,从而抑制适合肿瘤细胞生长的肿瘤微环境的形成。由此可见,淋巴细胞是反应机体的营养状态以及免疫状态的一个良好指标。本研究得出了淋巴细胞计数低下为重度骨髓抑制的独立危险因素。最后,对本研究所得的logistic回归模型进行预测效能分析,其ROC曲线下面积为0.763,具有较高的预测效能。外部验证也表现出了较好的准确性(84%)与一致性(Kappa值0.679)。因此,该模型对临床医师预测TNBC患者是否出现重度骨髓抑制具有一定的临床实用价值。本研究亦存在一些不足之处,一是本研究的研究对象全部为我院病人,病例数有限;二是本研究为回顾性分析,尚需多中心、大样本的临床试验。

综上所述,高龄、低BMI,肿瘤TNM分期高、既往糖尿病、治疗前白蛋白水平低下以及治疗前淋巴细胞计数低下的TNBC患者接受蒽环类联合环磷酰胺序贯紫杉醇方案致重度骨髓抑制的风险较高。此模型对判断TNBC患者是否出现化疗致重度骨髓抑制有一定的临床参考价值。因此,此模型有助于临床医师对TNBC化疗致重度骨髓抑制进行早期预防,从而降低重度骨髓抑制的发生率,使得TNBC患者的化疗顺利进行。

参考文献

- [1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134(07): 783-791.
- [2] Cejalvo JM, Martínez de Dueñas E, Galván P, et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer[J]. Cancer Res, 2017, 77(9): 2213-2221.
- [3] Bhattacharya R, Banerjee K, Mukherjee N, et al. From molecular insight to therapeutic strategy: The holistic approach for treating triple negative breast cancer [J]. Pathol Res Pract,

- 2017, 213(3): 177-182.
- [4] 陈进, 胡美雪, 权毅. 基于SEER数据库倾向评分匹配分析术后治疗方案对70岁以上三阴性乳腺癌患者的生存影响[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(3): 296-306.
- Chen J, Hu MX, Quan Y. [J]. Effect of postoperative treatment on survival of elderly patients with triple negative breast cancer aged ≥ 70 years: an analysis based on SEER database propensity score matching [J]. *J Zunyi Med Univ*, 2023, 46(3): 296-306.
- [5] Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001(30): 135-142.
- [6] 苏惠玉. 重组人粒细胞集落刺激因子骨髓支持治疗在乳腺癌化疗后使用的时机研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16): 2831-2832.
- Su HY. A study on the timing of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor bone marrow support therapy for use after chemotherapy for breast cancer [J]. *Chin Drugs Clin*, 2019, 19(16): 2831-2832.
- [7] World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [EB/OL]. 2011 [2021-06-15]. <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
- [8] Denduluri N, Somerfield MR, Giordano SH. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update Summary [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(8): 508-510.
- [9] 张剑. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识 [J]. 癌症, 2021, 40(11): 475-485.
- Zhang J. Expert consensus on anthracyclines for breast cancer in China [J]. *Cancer*, 2021, 40(11): 475-485.
- [10] 李惠平, 樊征夫, 郑虹, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子初级与次级预防化疗后中性粒细胞减少的有效性和安全性临床研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(14): 739-744.
- Li HP, Fan ZF, Zheng H, et al. Clinical study on the efficacy and safety of polyethylene glycolized recombinant human granulocyte colony-stimulating factor primary versus secondary for the prevention of neutropenia after chemotherapy [J]. *Chin Oncol Clin*, 2019, 46(14): 739-744.
- [11] 陈颖, 张一帆, 张金香, 等. 骨髓抑制在早期乳腺癌化疗过程中的意义 [J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(2): 137-140.
- Chen Y, Zhang YF, Zhang JX, et al. The significance of bone marrow suppression in the course of chemotherapy for early breast cancer [J]. *Oncol Res Clin*, 2020, 32(2): 137-140.
- [12] Han Y, Yu Z, Wen S, Zhang B, Cao X, Wang X. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(2): 483-490.
- [13] 牛耀东, 张彦武, 朱超亚, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗后不同骨髓抑制程度对疗效及预后的影响 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(29): 2290-2294.
- Niu YD, Zhang YW, Zhu CY, et al. Effects of different degrees of myelosuppression on the efficacy and prognosis of triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Natl Med J Chin*, 2022, 102(29): 2290-2294.
- [14] Zhang J, Jiang H, Zhang J, et al. Effectiveness and safety of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for breast cancer: a real-world study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1301.
- [15] 王林, 解海, 张振东. 乳腺癌术后化疗诱发重度骨髓抑制的影响因素分析 [J]. 天津医药, 2013(7): 707-709.
- Wang L, Xie H, Zhang ZD. Analysis of factors influencing severe myelosuppression induced by postoperative chemotherapy in breast cancer [J]. *Tianjin Med*, 2013(7): 707-709.
- [16] 施姗姗, 闵旭红. 食管鳞癌适形调强放疗相关血液毒性的影响因素分析 [J]. 安徽医药, 2017, 21(6): 1040-1044.
- Shi SS, Min XH. Analysis of factors influencing hematotoxicity associated with conformal intensity-modulated radiotherapy for esophageal squamous carcinoma [J]. *Anhui Med*, 2017, 21(6): 1040-1044.
- [17] van den Brandt PA, Ziegler RG, Wang M, et al. Body size and weight change over adulthood and risk of breast cancer by menopausal and hormone receptor status: a pooled analysis of 20 prospective cohort studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(1): 37-55.
- [18] Fadini GP, Ferraro F, Quaini F, et al. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(8): 949-957.
- [19] 孙露, 张力, 杨晓晖. 常用口服降糖药分类及临床合理使用(待续) [J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1824-1825.
- Sun L, Tension, Yang XH. Classification and clinical rational use of commonly used oral hypoglycemic agents (to be continued) [J]. *Chin General Med*, 2017, 15(11): 1824-1825.
- [20] 叶勇, 翁金森, 林艳, 等. 恶性肿瘤患者化疗后发生骨髓抑制的影响因素 [J]. 医学新知杂志, 2019, 29(5): 560-561.
- Ye Y, Weng JS, Lin Y, et al. Factors influencing the occurrence of myelosuppression after chemotherapy in patients with malignant tumors [J]. *J Med New Knowl*, 2019, 29(5): 560-561.
- [21] 陈孝平, 汪建平. 外科学 [M], 第8版, 人民卫生出版社, 2013: 107-113.
- Chen HP, Wang JP. *Surgery* [M], 8th edition, People's Health Publishing House, 2013: 107-113.
- [22] Iriando O, Yu M. Unexpected Friendship: Neutrophils Help Tumor Cells En Route to Metastasis [J]. *Dev Cell*, 2019; 49(3): 308-310.
- [23] Sadeghalvad M, Mohammadi-Motlagh HR, Rezaei N. Immune microenvironment in different molecular subtypes of ductal breast carcinoma [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 185(2): 261-279.