

# 胃癌化疗引起的骨髓抑制及其预测模型

张蔓<sup>1</sup>, 黄福杨<sup>2</sup>, 骆玉霜<sup>1</sup>

1. 青海大学附属医院肿瘤内科青海大学研究生院, 青海 西宁 810000

2. 青海大学附属医院泌尿外科青海大学研究生院, 青海 西宁 810000

DOI:10.61369/MRP.2025090031

**摘 要 :** 骨髓抑制是胃癌化疗过程中常见且严重的副作用之一。建立有效的风险预测模型有助于早期识别高危患者, 指导临床干预, 并改善治疗预后。本文综述了胃癌化疗后骨髓抑制的主要危险因素, 评估了现有预测模型的临床应用效果, 并对不同模型的优缺点进行了比较。同时, 本文还分析了当前研究中的局限性, 并展望了未来的研究方向, 旨在为个体化防治策略的制定提供参考依据。

**关 键 词 :** 胃癌; 化疗; 骨髓抑制; 预测模型

## Myelosuppression Caused by Chemotherapy for Gastric Cancer and Its Predictive Model

Zhang Man<sup>1</sup>, Huang Fuyang<sup>2</sup>, Luo Yushuang<sup>1</sup>

1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University & Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000

2. Department of Urology, Affiliated Hospital of Qinghai University & Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000

**Abstract :** Myelosuppression is one of the common and severe side effects during chemotherapy for gastric cancer. Establishing an effective risk prediction model aids in the early identification of high-risk patients, guides clinical interventions, and improves treatment outcomes. This article reviews the major risk factors for myelosuppression following chemotherapy for gastric cancer, evaluates the clinical effectiveness of existing prediction models, and compares the advantages and disadvantages of different models. Additionally, this article analyzes the limitations in current research and outlines future research directions, aiming to provide a reference basis for the development of individualized prevention and treatment strategies.

**Keywords :** gastric cancer; chemotherapy; myelosuppression; prediction model

## 引言

胃癌是全球发病率和死亡率最高的消化道恶性肿瘤之一, 中国作为胃癌高发国家, 2020年新发和死亡病例分别占全球的43.9%和48.6%<sup>[1]</sup>。尽管早筛和靶向治疗改善了部分患者的预后, 化疗仍是中晚期胃癌的主要治疗手段<sup>[2]</sup>。化疗可延长生存并延缓疾病进展, 但常伴随多种毒副反应, 其中骨髓抑制最为常见且严重, 其主要表现为中性粒细胞减少、贫血和血小板减少, 不仅显著增加感染和出血风险, 严重时可危及生命, 还会限制化疗剂量与疗程, 影响治疗效果及患者生活质量<sup>[3]</sup>。骨髓抑制的发生具有明显个体差异, 与患者特征、肿瘤生物学行为及化疗方案等多种因素相关<sup>[4]</sup>。因此, 治疗前准确识别高危人群并实施个体化干预, 对提高治疗安全性和疗效至关重要。近年来, 基于临床指标、实验室参数和生物标志物构建的预测模型, 已成为辅助临床决策的重要工具。它们有助于早期风险预警, 指导剂量调整、预防性用药和随访管理, 从而减轻骨髓抑制的不良影响。本文系统综述胃癌化疗后骨髓抑制的危险因素、预测模型的构建与验证方法, 评价其临床应用价值, 比较现有模型的优劣, 分析当前研究局限, 并展望未来方向, 以期风险精准评估和治疗策略优化提供理论依据与实践参考。

作者简介:

张蔓 (1993.12-), 女, 河南周口人, 硕士研究生, 高级住院医师, 研究方向: 胃肠肿瘤学;

黄福杨 (1991.10-), 男, 湖北黄冈人, 硕士研究生, 高级住院医师, 研究方向: 泌尿肿瘤学;

骆玉霜 (1972.07-), 女, 河南新野人, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 胃肠肿瘤学。

## 一、骨髓抑制的危险因素分析

骨髓抑制的发生是多种因素复杂交互的结果。识别相关危险因素有助于筛选高风险患者，并为预测模型提供关键变量。目前研究表明<sup>[6]</sup>，胃癌化疗后骨髓抑制的危险因素可分为四类：患者相关因素、治疗相关因素、肿瘤相关因素及遗传易感性因素。

### （一）患者相关因素

#### 1. 年龄与性别

根据世界卫生组织国际癌症研究机构数据，全球50岁及以上、中国45岁及以上人群为胃癌高发群体<sup>[6]</sup>，高龄患者化疗后骨髓抑制风险显著升高。一项研究显示，70岁以上患者接受铂类化疗时发生中性粒细胞减少的风险较70岁以下患者增加1.8倍（OR=1.8, P=0.045）<sup>[7]</sup>，Yamada等也报道老年患者使用替吉奥联合铂类药物时更易发生严重骨髓抑制，可能与造血干细胞减少及炎症因子作用有关<sup>[8]</sup>。性别也是影响胃癌患者化疗后骨髓抑制的重要危险因，Yamada等进一步报道，女性患者中性粒细胞减少和白细胞减少的发生风险分别为男性的2.2倍（OR=2.2, P=0.002）和1.9倍（OR=1.9, P=0.015）。此外，女性在接受5-氟尿嘧啶为基础的治疗时也表现出更高的血液毒性，可能与女性药物清除率较低、血药浓度较高有关，从而导致不良反应风险增加。

#### 2. 体重指数

体重指数（Body mass index, BMI）异常与化疗后骨髓抑制风险增加相关，尤其易引发中性粒细胞及白细胞减少。Bian等<sup>[9]</sup>研究发现，低BMI患者更易发生骨髓抑制，且BMI与中性粒细胞减少和血小板减少呈正相关（OR=1.213, P=0.029）。Lavery等<sup>[10]</sup>针对乳腺癌患者的研究显示，使用哌柏西利时正常体重者发生3/4级中性粒细胞减少的风险显著高于肥胖患者（OR=2.56, P=0.004），证实了BMI与骨髓抑制风险呈负相关。此外，营养不良也会加剧化疗相关的毒副反应，包括胃肠道毒性和骨髓抑制。

#### 3. 吸烟史

一项针对结直肠癌患者的研究显示<sup>[11]</sup>，吸烟者发生严重中性粒细胞减少和血小板减少的风险更高（OR=0.55, P=0.005），机制研究表明，吸烟可增加骨髓氧化应激，抑制线粒体自噬，导致骨髓间充质干细胞衰老和功能异常。

#### 4. 化疗前血细胞水平

基线血细胞水平是骨髓抑制的独立预测因素。治疗前淋巴细胞、血小板和血红蛋白计数降低均与骨髓抑制风险显著相关（P<0.05）<sup>[12]</sup>。此外，化疗前外周血单核细胞计数的动态变化可作为中性粒细胞减少的早期预测指标，其变化常早于中性粒细胞计数的改变<sup>[13]</sup>。

### （二）治疗相关因素

#### 1. 化疗药物类型

胃癌常用化疗方案包括含氟嘧啶类、铂类、紫杉类及多药联合方案。替吉奥与卡培他滨作为口服氟嘧啶类药物，其疗效相当，但毒性谱存在差异。Zhang等<sup>[14]</sup>的荟萃分析显示，两者在生存结局和3/4级骨髓抑制方面无显著差异，铂类方案较单药化疗更

容易出现不良事件。FLOT方案（多西他赛+奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶）作为围手术期标准方案，在总生存期（28个月）和无进展生存期（25个月）方面表现优异，且严重骨髓抑制发生率显著低于DCF方案（多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶），具有更好的治疗平衡性。

#### 2. 化疗周期

化疗周期长度直接影响骨髓抑制程度<sup>[15]</sup>。过短周期可能导致骨髓恢复不足，增加严重抑制风险；较长周期虽可降低毒性，但可能延迟肿瘤控制。个体化调整周期长度基于骨髓恢复情况，对平衡疗效与安全性至关重要。

#### 3. 是否联合放疗

放疗联合化疗对骨髓抑制的影响存在争议。一项研究显示<sup>[16]</sup>，放疗化疗组骨髓抑制发生率显著低于单纯化疗组（P<0.05），而另一项研究<sup>[17]</sup>报道放疗化疗组白细胞减少发生率更高（27.4% vs 16.2%, P=0.042）。剂量学参数如脊椎体V5（照射体积百分比）可预测骨髓抑制风险，V5<88.75%时3级不良反应显著降低，为临床调整治疗方案提供重要依据。

### （三）肿瘤相关因素

#### 1. 肿瘤类型

尽管没有大规模的前瞻性研究直接比较不同胃癌类型对骨髓抑制的影响，但已有研究提示，肿瘤类型可能间接影响骨髓抑制的发生。印戒细胞癌<sup>[18]</sup>是一种特殊类型的胃癌，其生物学行为与普通腺癌有所不同，研究表明，印戒细胞癌通常在晚期被诊断，且肿瘤生长方式和转移模式可能导致骨髓抑制的风险增加。例如，一些病例报告指出，印戒细胞癌患者可能发生骨髓浸润，导致贫血、白细胞减少等骨髓抑制症状。

#### 2. 肿瘤分期

临床研究显示<sup>[19]</sup>，肿瘤的临床分期与患者发生骨髓抑制的风险密切相关，特别是当患者处于临床Ⅲ期或Ⅳ期时，发生骨髓抑制的概率显著增加，这可能与肿瘤负荷较重的患者通常需要较高剂量的化疗药物来控制肿瘤生长有关，化疗药物的毒性作用在体内加剧，从而导致骨髓抑制的风险增加。

#### 3. 骨转移

约5%-20%的胃癌患者会发生骨转移，骨转移不仅破坏骨骼结构，还通过改变肿瘤微环境加剧化疗毒性，进而增加骨髓抑制的风险。研究表明<sup>[20]</sup>with gastric carcinoma with signet ring cell features being increasingly reported. A 61-year-old woman was admitted to the Emergency department with back pain, gastrointestinal complaints, and weight loss. A lumbar and hip computed tomography (CT, 骨转移可压迫或浸润骨髓，损害正常的造血功能，导致贫血、白细胞减少等表现。此外，伴随的骨相关事件（如疼痛、病理性骨折）也会降低患者对化疗的耐受性。数据显示，伴有骨转移的患者发生严重骨髓抑制的风险显著增加，且骨髓功能恢复较慢，这可能与肿瘤细胞对造血微环境的持续抑制有关。

## 二、现有预测模型的比较与临床应用评价

胃癌患者在接受化疗后是否发生骨髓抑制与多种因素密切相关，因此筛选出具有高度敏感性和特异性的预测指标显得尤为重要。构建骨髓抑制的预测模型能够有效指导临床决策，从而减少严重骨髓抑制的发生。现总结并归纳国内外关于胃癌化疗后骨髓抑制发生风险的预测模型研究。

### （一）已有的预测模型

#### 1. 中性粒细胞减少症预测模型

中性粒细胞减少症是化疗后常见的骨髓抑制类型之一，其预测模型的研究对临床决策具有重要指导意义。Lyman 等人<sup>[21]</sup>开发了一个基于患者实验室检查和临床特征等指标的预测模型，用于预测接受化疗的癌症患者发生中性粒细胞减少症的风险。该模型纳入了年龄、基线白细胞计数、BMI、疾病分期、化疗方案等因素，具有较高的敏感性（90%）和阴性预测值（96.1%），但其阳性预测值较低（34.2%）。Venäläinen 等人<sup>[22]</sup>则开发了一种基于机器学习的风险预测模型，用于预测非血液系统癌症患者在第一周期化疗中发生中性粒细胞减少症的风险。该模型通过 Lasso 回归方法筛选了10个变量，包括集落刺激因子的使用、癌症类型、治疗前中性粒细胞计数、血小板计数、静脉治疗方案以及计划剂量强度等。该模型在训练集中的 AUC 为 0.87，在外部验证队列中的 AUC 为 0.73，显著优于 Lyman 等人先前提出的模型。

#### 2. 血小板减少症预测模型

Zhou 等<sup>[23]</sup>基于 1541 名接受化疗的实体瘤患者数据，开发了一个用于预测化疗诱导性血小板减少症的列线图模型，该模型包含了性别、年龄、体重指数、天门冬氨酸氨基转移酶、肿瘤位置及治疗方案等多个变量，显示出较高的预测准确性（AUC=0.844），其灵敏度为 0.625，特异性为 0.901，并在校准检验中表现良好，表明该模型的预测结果与实际观察结果具有较好的符合度。此外，Lu 等<sup>[24]</sup>开发了一个用于预测重症血小板减少症患者住院死亡率的列线图模型，该模型包含了年龄、脑血管疾病、恶性肿瘤、氧饱和度、心率、平均动脉压、呼吸频率、机械

通气、血管加压药、连续肾脏替代治疗、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间和血尿素氮等 13 个变量。在训练队列和验证队列中，该模型的 C 指数分别为 0.846 和 0.828，表现优于传统评分系统。

#### 3. 化疗后贫血的预测模型

化疗后贫血是肿瘤治疗中的常见并发症，显著影响患者生活质量和治疗效果。为预测其发生风险，研究人员已构建多种预测模型。Li 等<sup>[25]</sup>基于 233 例接受卡培他滨辅助化疗的中国结直肠癌患者数据，建立了化疗相关不良反应的预测模型，多变量模型在训练集与验证集中的 AUC 值分别为 0.625 - 0.888 和 0.428 - 0.760。其中， $\geq 1$  级贫血的预测模型区分能力最佳，AUC 达 0.760，且校准良好；该模型纳入年龄、术前血红蛋白和术前白蛋白等变量，在训练集和验证集中的 C 指数分别为 0.775 和 0.806。

## 三、总结与未来方向

尽管近年来针对胃癌化疗相关骨髓抑制及其预测模型的研究已取得一定进展，但仍存在明显局限，未来可在以下方面进一步拓展。目前，胃癌化疗所致骨髓抑制的预测模型研究仍处于初步阶段。多数模型基于单中心、小样本数据构建，缺乏多中心、大规模外部验证，限制了其临床适用性与推广价值。同时，现有模型在变量选择上多依赖临床经验，未能系统整合临床指标、生化标志物及遗传特征等多维信息，影响模型的科学性和稳健性。此外，当前研究多采用回顾性数据，缺乏前瞻性设计，难以有效控制混杂因素，降低了预测准确性。骨髓抑制发生机制复杂，涉及患者年龄、基础血象、化疗方案与合并症等多种因素，未来模型构建需引入更多维度特征变量，以提升其临床实用性。在基础研究方面，目前对胃癌化疗骨髓抑制的分子机制探索仍显不足。现有研究多集中于临床特征和外在因素，对潜在生物标志物、基因多态性及分子通路等机制的深入分析较为欠缺。今后应加强转化医学研究，揭示骨髓抑制的生物学基础，为个体化风险预测和干预提供理论依据。

## 参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2024, 74(3): 229–263.
- [2] 高鸿超, 彭智. 晚期胃癌的综合治疗进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(17): 896–901.
- [3] 秦叔逵, 马军. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南 (2021) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7): 638–648.
- [4] 黄新娟, 李旭英, 湛永毅, 等. 肿瘤患者化疗后骨髓抑制发生风险预测模型的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2024, 14(3): 327–331.
- [5] 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.
- [6] 李茁钰, 刘凯, 张维汉, 等. 全球及中国胃癌的流行病学特点及趋势 :2018–2022《全球癌症统计报告》解读 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(10): 1236–1245.
- [7] 袁芳润, 王新新. 非小细胞肺癌首次化疗患者骨髓抑制发生情况及其危险因素分析 [J]. 反射疗法与康复医学, 2024, 5(21): 117–120.
- [8] Que W C, Huang Y F, Lin X Y, et al. Paclitaxel, 5-fluorouracil, and leucovorin combination chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer[J]. Anti-Cancer Drugs, 2019, 30(3): 302–307.
- [9] Bian Y, Xie F, Han J, et al. Nutritional evaluation study based on NRS 2002, OPNI, and their combined use in patients with adverse drug reactions after chemotherapy: a cross-sectional study[J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10(4): 180.

- [10] Lavery L, DiSogra K, Lea J, et al. Risk factors associated with palbociclib-induced neutropenia in patients with metastatic breast cancer[J]. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2022, 30(12): 9803–9809.
- [11] Du Y, Liu Y, Fang R, et al. Risk Prediction of Myelosuppression Following First-line Chemotherapy in Colorectal Cancer[J]. Journal of Cancer, 2025, 16(4): 1379–1396.
- [12] Chen W Q, Peng L, Zeng X L, et al. Predictors of Myelosuppression for Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Induction Chemotherapy[J]. Clinical Medicine Insights. Oncology, 2024, 18: 11795549231219497.
- [13] Ouyang W, Liu Y, Deng D, et al. The change in peripheral blood monocyte count: A predictor to make the management of chemotherapy-induced neutropenia[J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2018, 14(Supplement): S565–S570.
- [14] Zhang Q, Qian Y, Yin Y. Comparison of S-1-based vs. capecitabine-based adjuvant chemotherapy for patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 77(12): 1791–1804.
- [15] Rha S Y, Oh D Y, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. The Lancet. Oncology, 2023, 24(11): 1181–1195.
- [16] Wang R, Li M, Zheng Y, et al. Clinical effects of neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy on complications and recurrence in patients with advanced gastric cancer[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2024, 40(7): 1556–1560.
- [17] Wang J J, Shao H, Zhang L, et al. Preoperative chemoradiation-induced hematological toxicity and related vertebral dosimetry evaluations in patients with locally advanced gastric cancer: data from a phase III clinical trial[J]. Radiation Oncology (London, England), 2023, 18(1): 100.
- [18] Ravegnini G, Fosso B, Saverio V D, et al. Gastric Adenocarcinomas and Signet-Ring Cell Carcinoma: Unraveling Gastric Cancer Complexity through Microbiome Analysis-Deepening Heterogeneity for a Personalized Therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(24): 9735.
- [19] 余旭睿. 非小细胞肺癌化疗患者发生骨髓抑制的影响因素 [J]. 中国民康医学, 2024, 36(3): 19–21, 25.
- [20] Barbosa-Martins J, Marques S, Miranda O, et al. Gastric Cancer With Multiple Bone Metastases: An Uncommon Primary Presentation[J]. Cureus, 2022, 14(9): e29467.
- [21] Lyman G H, Kuderer N M, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy[J]. Cancer, 2011, 117(9): 1917–1927.
- [22] Venäläinen M S, Heervä E, Hirvonen O, et al. Improved risk prediction of chemotherapy-induced neutropenia—model development and validation with real-world data[J]. Cancer Medicine, 2022, 11(3): 654–663.
- [23] Zhou S, Song B, Li C, et al. The predictive model for risk of chemotherapy-induced thrombocytopenia based on antineoplastic drugs for solid tumors in eastern China[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 3185.
- [24] Lu Y, Zhang Q, Jiang J. Development and validation of a prediction model for in-hospital mortality of patients with severe thrombocytopenia[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 6316.
- [25] Li M, Chen J, Deng Y, et al. Risk prediction models based on hematological/body parameters for chemotherapy-induced adverse effects in Chinese colorectal cancer patients[J]. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2021, 29(12): 7931–7947.