

抗凝药物在肿瘤相关血栓栓塞性疾病中的应用研究进展

夏云龙*, 吕海辰

(大连医科大学附属第一医院心内科, 辽宁 大连 116011)

[摘要] 血栓栓塞性疾病常见于恶性肿瘤患者, 已成为其重要致死原因。抗凝药物是治疗血栓栓塞性疾病的基石, 应用于肿瘤患者较普通人群具有许多特殊之处, 常给临床医生带来困惑。近年来, 相继有基于肿瘤人群的血栓防治研究见诸报道, 亦有部分临床指南和专家共识对肿瘤患者血栓栓塞性疾病的治疗进行指导。结合现有文献, 对抗凝药物在肿瘤幸存者中的应用进展进行综述, 以期临床医生提供参考。

[关键词] 血栓栓塞性疾病; 抗凝药物; 肿瘤心脏病学

[中图分类号] R364.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 07-0500-06

Research Advances in Anticoagulant Therapy for Cancer-Related Thromboembolic Disease

XIA Yunlong, LYU Haichen

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[Abstract] Thromboembolic disease is common in patients with malignant tumor and has become one of the leading causes of death. Anticoagulant is the most essential medicine for the treatment of thromboembolic disease, but its application in cancer patients is very different from that in non-cancer patients, bringing a lot of confusions to clinicians. In recent years, some researches on the prevention and treatment of thromboembolism in cancer survivors have been reported. Meanwhile, several guidelines and expert consensus documents have been available as guidance for the treatment of thromboembolism in cancer patients. Based on the currently available literature, advances in the application of anticoagulants in cancer survivors were reviewed in this paper to provide reference for clinicians.

[Key words] thromboembolic disease; anticoagulant; cardio-oncology

随着医疗科技的飞速发展, 肿瘤治疗水平不断得到提高, 恶性肿瘤治愈率及患者生存率逐年上升。肿瘤与心血管疾病存在诸多共同易患因素, 肿瘤治疗亦可对心血管系统造成致病性损伤, 因此, 肿瘤幸存者的心血管健康问题越来越受到关注。血栓性疾病是临床最为常见的心血管疾病之一, 同样常见于肿瘤幸存者。抗凝药物则是治疗血栓性疾病的基石。然而, 鉴于肿瘤疾病的特殊性, 抗凝药物应用于肿瘤患者与普通人群也具有许多不同之处^[1-3]。本文结合现有文献报道, 对抗凝药物在肿瘤幸存者中的应用作一综述。

1 恶性肿瘤与血栓性疾病

1.1 流行病学

恶性肿瘤是血栓性疾病重要的危险因素。据统计, 肿瘤科住院患者中静脉血栓疾病的总体发生率高达 20%, 可使患者的死亡风险增加 2~5 倍, 现已成为

肿瘤患者非肿瘤因素致死的首要原因^[1,4-5]。一项基于 43 967 例实体恶性肿瘤住院患者的流行病学调查显示, 非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌及肝癌患者静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 发生率显著升高; 不同肿瘤患者肺动脉栓塞 (pulmonary thromboembolism, PTE) 发生率大致为: 胰腺癌 35%、肺癌 20%、泌尿系统肿瘤 19%、胃癌 16%、结肠癌 15% 以及乳腺癌 15%^[2]。

1.2 发生机制

传统观点认为, 血栓性疾病 (尤其是静脉血栓) 的发生机制主要由内皮功能损伤、局部血流淤滞及血液高凝状态 3 个方面 (即 Virchow 三要素) 构成。尽管肿瘤治疗相关性血栓在血栓性疾病的始动因素方面有一些特殊之处, 但以上 3 个过程仍是其发生、发展和致病的核心环节^[6]。

1.2.1 血管内皮功能损伤 多种化疗药物可造成内皮细胞损伤。研究表明, 萘环类药物可使血浆内皮素-1 (ET-1) 水平持续降低, 紫杉醇和铂制剂则可使外周血穿透素-3 (pentraxin-3) 水平异常升高, 以上调节因子表达异常可直接导致内皮功能障碍、血管固有抗栓能力下降^[7]。抗血管新生药物则可直接抑制血管内皮生长因子

接受日期: 2018-07-02

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81570313, No. 81700245)

***通讯作者:** 夏云龙, 教授;

研究方向: 心脏电生理, 肿瘤心脏病学;

Tel: 0411-83635963; **E-mail:** yunlong_xia@126.com

(VEGF) 表达或发挥生物学效应, 破坏内皮, 促进粥样硬化进展^[8]。此外, 尚有多种抗肿瘤药物可通过增加内皮细胞通透性, 减弱细胞增殖和迁移能力, 刺激炎症、黏附和趋化因子过表达, 降低胞内一氧化氮 (NO) 和前列腺素 I₂ (PGI₂) 浓度, 加剧氧化应激和炎症反应以及诱导细胞凋亡等多种机制造成血管内皮损伤^[6,9-11]。

1.2.2 血流动力学变化 肿瘤治疗对血流动力学的影响主要来自血管重构所导致的血流阻力增加^[12]。血管重构本质上是机体为适应内皮损伤过程的一种过度自我修复机制——血管壁在血管损伤因素的持续刺激作用下, 通过细胞凋亡、再生、迁徙以及细胞外基质沉积和降解等机制发生不可逆改变, 其最终结果是血管壁结构的不规则重塑和管腔口径的变化。此外, 许多化疗药物 (尤其是高渗制剂) 具有强烈的血管刺激作用, 可使血管内渗透压升高, 造成内皮细胞脱水, 静脉通透性增强^[13]。部分药物尚能触发炎症反应和超敏反应, 使血管内皮细胞和成纤维细胞过度增殖, 管壁纤维化, 导致血管僵硬增加, 易于发生血栓。静脉留置导管则可使局部血液流变学出现异常, 增加血栓风险。

1.2.3 凝血功能改变 肿瘤细胞及其产物与宿主细胞间的相互作用可造成循环高凝状态, 导致机体防御血栓形成的功能下降。事实上, 许多抗肿瘤药物存在致栓性。化疗药物可通过降低抗凝血酶活性、增加纤溶酶原激活物抑制剂含量、促进肿瘤细胞释放促凝物质等多种途径直接或间接激活凝血系统, 促进血栓形成^[14]。临床研究表明, 化疗联合 VEGF 信号转导通路抑制剂可使 VTE 的发生风险及复发率分别升高 6 倍和 2 倍; 使用吉西他滨和顺铂的患者血栓栓塞事件风险显著增加, 分别为 8.1% 和 7.0%^[1]; 而接受他莫昔芬内分泌治疗的乳腺癌患者较使用芳香酶抑制剂者更易发生 VTE^[15]。

2 抗凝药物在肿瘤患者中的应用

抗凝药物是对血栓栓塞性疾病进行预防和治疗的基础用药, 目前可用于肿瘤患者血栓预防及治疗的抗凝药物详见表 1。近年来, 虽有越来越多专门针对肿瘤人群的临床研究见诸报道, 但总的来说, 肿瘤患者的抗凝方案尚无定见, 对肿瘤患者进行治疗或预防性抗凝还需遵循个体化原则。

2.1 普通肝素

普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 是历史最为悠久的一类非口服抗凝药物, 多需静脉滴注或泵

入给药, 亦可皮下注射, 具有抗凝效果确切、起效快, 停药后短时间内即失效等特性。由于其使用期间需频繁监测凝血功能, 且时常发生注射部位血肿及肝素诱导血小板减少 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 等严重并发症, 目前在肿瘤患者中已较少使用。

2.2 低分子肝素

低分子肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 及其类似物是目前在肿瘤人群中研究证据最多的抗凝药物, 具有不良反应少、起效快、疗效佳等优势, 已被多部临床指南或专家共识列为肿瘤患者 VTE 的首选治疗及预防药物^[1-2,15]。Meta 分析提示, 达肝素 (dalteparin) 较维生素 K 拮抗剂可显著降低肿瘤患者 VTE 的发生风险 (HR=0.48, P=0.002)^[16]。PROTECHT 研究表明, 与安慰剂相比, 皮下注射那屈肝素 (nadroparin, 3 800 IU, 每日 1 次) 可使肿瘤患者动静脉血栓事件发生率下降约 50% (那屈肝素组 2.0% vs 安慰剂组 3.9%)^[17]。SAVE-ONCO 研究则提示, 超低相对分子质量肝素 semuloparin 可使晚期进展性实体恶性肿瘤患者 VTE 发生风险降低近 2/3 (semuloparin 组 1.2% vs 安慰剂组 3.4%)^[18]。需要指出的是, 以上两项临床研究并未根据患者的血栓发生风险进行分组, 安慰剂组的总体 VTE 风险较低, 而对血栓低危患者进行预防性抗凝又可因增加出血风险带来额外负担。因此, 各国学者近年相继建立了多项针对肿瘤患者的 VTE 风险预测模型^[2, 19-22], 其中以 Khorana 评分和 Caprini 评分系统最为常用, 又以前者更为简单实用。

Khorana 评分由 5 个较易获得的变量组成, 其中包括肿瘤类型、化疗前血小板计数、血红蛋白水平、白细胞计数以及体质量指数 (BMI)^[2,5,20-21]。迄今, 该评分已被证实可有效预测门诊及住院化疗患者 VTE 发生风险, 并被相关指南及专家共识^[1-2] 采纳、演绎, 逐渐发展为临床实用性更强的改良 Khorana 评分。改良 Khorana 评分根据以上变量的不同临床情况予以相应赋分, 累计 0 分者为 VTE 低危, 1~2 分者为 VTE 中危、3 分及以上者为 VTE 高危 (见表 2)。研究显示, Khorana 低、中、高危的恶性肿瘤患者 2.5 个月内罹患 VTE 的风险分别为 0.3%、2.0% 和 6.7%^[2,5]。目前普遍认为, 若无禁忌, 需对 Khorana 评分为 3 分及以上者进行预防性抗凝。

2.3 磺达肝癸钠

磺达肝癸钠是一种人工合成的小分子戊糖, 通过

与抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)结合来介导对凝血因子Xa(Xa因子)的选择性抑制作用。鉴于其良好的安全性,既可用于肿瘤患者VTE的初始治疗,亦可替代肝素或低分子肝素用于HIT患者的后续抗凝治疗^[2]。基于有限

的临床证据,目前不推荐将磺达肝癸钠单独用于高危肿瘤患者VTE的一级预防,尤其不推荐其与静脉滤器等物理性预防方案联用^[1]。

表1 肿瘤患者常用预防及治疗性抗凝方案

Table 1 Prevention and treatment protocols for anticoagulation regimens in cancer survivors

药物名称	预防	治疗	逆转药物	注意事项
普通肝素	5 000 IU皮下注射, 每8 h注射1次	负荷量3 000~5 000 IU或80 IU·kg ⁻¹ 静脉注射, 继之以18 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 持续输注	鱼精蛋白1 mg/100 IU肝素缓慢静脉输注, 速度不超过5 mg·min ⁻¹ , 最大剂量50 mg	监测部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血常规; 治疗目标为APTT达到正常值的2.0~2.5倍
低分子肝素(LMWH)	2 000~5 000 IU皮下注射, 每日1次或2 000~2 500 IU, 每日2次	依诺肝素(enoxaparin): 1 mg·kg ⁻¹ 皮下注射, 每12 h注射1次, 单次剂量不超过180 mg; 那屈肝素(nadroparin): 86 IU·kg ⁻¹ 皮下注射, 每12 h注射1次, 单次剂量不超过17 000 IU; 达肝素(dalteparin): 100 IU·kg ⁻¹ 皮下注射, 每12 h注射1次, 单次剂量不超过18 000 IU	给药8 h内: 鱼精蛋白1 mg/1 mg依诺肝素或1 mg/100 IU(那屈肝素或达肝素); 给药后8 h后: 鱼精蛋白0.5 mg/1 mg依诺肝素或鱼精蛋白0.5 mg/100 IU(那屈肝素或达肝素); 以上速度均不超过5 mg·min ⁻¹ , 最大剂量50 mg	监测血常规
磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射, 每日1次	体质量<50 kg: 5 mg皮下注射, 每日1次; 体质量50~100 kg: 7.5 mg皮下注射, 每日1次; 体质量>100 kg: 10 mg皮下注射, 每日1次	重组人Ⅶa因子(rhFⅦa) 90 μg·kg ⁻¹ 静脉输注	
华法林		2.5~10 mg口服, 每日1次	国际标准化比值(INR) 4.5~10.0不伴出血并发症: 维生素K ₁ 1.0~2.5 mg肌肉注射或口服, 6~12 h复查INR; INR≥10.0不伴出血并发症: 维生素K ₁ 5 mg肌肉注射或口服, 6~12 h复查INR; 若患者具有出血高危因素, 可考虑输注浓缩凝血酶原复合物(PCC)、新鲜冰冻血浆(FFP)或rhFⅦa; 严重出血无论INR水平如何: 维生素K ₁ 10 mg静脉输注(60 min内), PCC 25~50 U·kg ⁻¹ +FFP 2~3 U或FFP 15 mL·kg ⁻¹ 或rhFⅦa 20 μg·kg ⁻¹ 静脉输注, 必要时重复	监测INR, 调整INR于2.0~3.0
直接口服抗凝药(DOAC)	利伐沙班10 mg口服, 每日1次	利伐沙班: 15 mg口服, 每日2次; 21日后减量至20 mg口服, 每日1次; 阿哌沙班: 10 mg口服, 每日2次; 7日后减量至5 mg口服, 每日2次		

表2 改良Khorana评分

Table 2 Modified Khorana scores

患者特点	危险评分/分	相对危险度(95% CI)
胃癌或胰腺癌	2	4.3 (1.2~15.6)
肺、淋巴、妇科、膀胱或睾丸肿瘤	1	1.5 (0.9~2.7)
血小板计数(每升)≥350×10 ⁶ 个	1	1.8 (1.1~3.2)
血红蛋白≤100 g·L ⁻¹	1	2.4 (1.4~4.2)
白细胞计数(每升)>11×10 ⁹ 个	1	2.2 (1.2~4.0)
体质量指数≥35 kg·m ⁻²	1	2.5 (1.3~4.7)

2.4 华法林

迄今为止, 华法林仍是临床应用最为广泛的口服

抗凝药物, 可通过抑制维生素K在肝脏内合成发挥抗凝作用。华法林的药动学个体差异很大, 且遗传、药物、

食物、环境等多种因素均会影响其抗凝作用。因此, 使用华法林期间需定期监测 INR, 以免因药物剂量不足或过量影响治疗效果或诱发严重出血。尽管华法林对血栓栓塞性疾病的治疗及预防效果早已得到公认, 但对于肿瘤人群来说, 目前已有充分证据表明无论是对 VTE 的治疗抑或预防, 低分子肝素及其类似物与华法林的有效性均相似或更优, 且具有安全性优势^[1,23-24], 故现行指南^[1]对于华法林在肿瘤合并 VTE 患者中的应用持谨慎态度。2017 年, 挪威的一项纳入超过百万人的临床研究显示, 低剂量华法林可抑制酪氨酸激酶依赖性肿瘤的发生, 并能助益抗肿瘤免疫反应, 因此其对于 50 岁以上人群具有广泛的抗肿瘤活性^[25]。这一发现可能对肿瘤患者的抗凝药物选择具有重要意义, 但如何向临床转化仍需探讨。

2.5 直接口服抗凝药

直接口服抗凝药 (direct oral anticoagulant, DOAC), 即新型口服抗凝药 (new oral anticoagulant, NOAC), 是近年来新出现的选择性凝血因子抑制剂, 主要包括以达比加群为代表的凝血因子 II a (II a 因子) 抑制剂和以利伐沙班、依度沙班、阿哌沙班为代表的 Xa 因子抑制剂。与华法林相比, 这些药物具有起效快、半衰期短, 无需频繁监测抗凝活性等优势, 近年来已越来越多地被各类血栓栓塞性疾病指南推荐^[3,26-27]。

EINSTEIN-DVT 研究^[28]及 EINSTEIN-PE 研究^[29]是两项较大规模的临床研究, 旨在比较利伐沙班 (15 mg 口服, 每日 2 次; 21 d 后 20 mg 口服, 每日 1 次) 与标准抗凝方案 (依诺肝素 1.0 mg·kg⁻¹ 皮下注射, 每日注射 2 次, 桥接口服华法林) 对 VTE 的治疗效果。两项研究的肿瘤人群亚组分析显示^[30], 利伐沙班组有 5% 的患者复发 VTE, 标准治疗组复发率则为 7% (利伐沙班 HR 0.67, 95%CI: 0.35~1.30), 2 组患者主要出血事件发生率分别为 2% 和 5% (利伐沙班 HR 0.42, 95%CI: 0.18~0.99)。MAGELLAN 研究^[31]将 8 101 例住院患者随机分配至利伐沙班组 (10 mg 口服, 每日 1 次, 35 d) 和依诺肝素组 (40 mg 皮下注射, 每日 1 次, 10 d), 每组纳入 296 例癌症患者 (占入选病例总数的 7.3%), 至第 35 d 时, 利伐沙班组 VTE 发生率为 4.4%, 依诺肝素组则为 5.7% (利伐沙班 RR 0.77, 95%CI: 0.62~0.96), 2 组患者出血事件发生率分别为 4.1% 和 1.7% ($P < 0.001$)。亦有报道指出, 依度沙班与达肝素相比可进一步降低 VTE 复发率 (依度沙班组 7.9% vs 达肝

素组 11.3%), 但可增加主要出血事件风险 (依度沙班组 6.9% vs 达肝素组 4.0%)^[32]。以上临床试验均验证了 DOAC (尤其是口服 Xa 因子抑制剂) 对 VTE 良好的防治效果, 但对其安全性似乎仍有不同观点。

事实上, 已有临床试验对 DOAC 用于肿瘤患者的安全性进行探讨。ADVOCATE 研究^[33]是一项多中心随机对照研究, 其研究对象为 125 例接受化疗的晚期或转移性肿瘤患者, 旨在评价终末期肿瘤患者对阿哌沙班预防血栓形成的耐受性: 结果显示, 阿哌沙班组患者出血事件发生率为 2.2%, 未发生致命性出血事件; 安慰剂组则有 3 例患者出现症状性 VTE; 遗憾的是, 该研究未对 2 组患者 VTE 的发生率进行比较。新近发布的 Select-D 研究是迄今为止最大的一项基于进展期肿瘤人群 DOAC 治疗 VTE 有效性和安全性的临床试验^[34]。该研究共纳入 530 例进展期肿瘤合并 VTE 患者, 分为利伐沙班组 (15 mg 口服, 每日 2 次; 21 d 后 20 mg 口服, 每日 1 次) 和达肝素组 (200 IU·kg⁻¹ 皮下注射, 每日 1 次; 30 d 后 150 IU·kg⁻¹ 皮下注射, 每日 1 次); 随访 6 个月结果显示, 利伐沙班组 VTE 复发率仅为 4%, 显著低于达肝素组 (11%), 即利伐沙班较达肝素显著减低 VTE 复发风险达 57% (利伐沙班 HR 0.43, 95%CI: 0.19~0.99); 与此同时, 2 组 6 个月内累积大出血风险均很低 (利伐沙班组 6% vs 达肝素组 4%)。

此外, CASSINI 研究、CONKO-011 研究、HOKUSAI-cancer 研究以及荟萃分析均显示以利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班为代表的 DOAC 均可有效防治肿瘤相关 VTE, 且安全性相对可靠, 或可成为肿瘤合并血栓性疾病患者抗凝治疗的优选药物^[26,35-39]。遗憾的是, 目前尚无基于我国肿瘤人群的大规模临床研究结果公布。

3 结语

综上所述, 由于仍然缺少真正意义上的来自临床的高质量研究数据, 有关肿瘤患者抗凝药物使用研究仍有待深入。例如, 多数肿瘤患者属出血高危人群, 文献报道其抗凝出血风险约是普通患者的 6 倍^[1], 如何权衡抗凝获益与出血风险尚无定论; 再者, 针对不同的临床情况, 抗凝治疗时长究竟该如何抉择, 仍需要更多临床试验提供证据。因此, 目前亟需多学科协作努力, 以进一步丰富和完善肿瘤患者血栓性疾病的防治策略, 最终为广大患者带来福祉。

[参考文献]

- [1] Zamorano J L, Lancellotti P, Rodriguez M D, *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [2] 马军, 吴一龙, 秦叔逵, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2015(20): 979-991.
- [3] Tarantini L, Massimo G M, Di Lenarda A, *et al.* ANMCO/AIOM/AICO Consensus Document on clinical and management pathways of cardio-oncology: executive summary[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2017, 19(Suppl D): D370-D379.
- [4] Lecumberri R, Marques M, Panizo E, *et al.* High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(1): 184-190.
- [5] Khorana A A, Francis C W, Culakova E, *et al.* Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 632-634.
- [6] Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis[J]. *J Cardiol*, 2018, 72(2): 89-93.
- [7] Bonura F, Di Lisi D, Novo S, *et al.* Timely recognition of cardiovascular toxicity by anticancer agents: a common objective of the pharmacologist, oncologist and cardiologist[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2012, 12(2): 93-107.
- [8] Ryberg M. Cardiovascular toxicities of biological therapies[J]. *Semin Oncol*, 2013, 40(2): 168-177.
- [9] Alameddine R S, Yakan A S, Skouri H, *et al.* Cardiac and vascular toxicities of angiogenesis inhibitors: the other side of the coin[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(2): 195-205.
- [10] Wolf M B, Baynes J W. The anti-cancer drug, doxorubicin, causes oxidant stress-induced endothelial dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(2): 267-271.
- [11] Watanabe A, Tanabe A, Maruoka R, *et al.* Fibrates protect against vascular endothelial dysfunction induced by paclitaxel and carboplatin chemotherapy for cancer patients: a pilot study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(4): 829-838.
- [12] Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, *et al.* Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(5): 807-815.
- [13] Zhang J, Shen J, Yin W, *et al.* The intervention research on treatment by Xianchen to rabbits model of chemotherapeutic phlebitis[J]. *Acta Cir Bras*, 2016, 31(8): 549-556.
- [14] Pangilinan J M. Venous thromboembolism in patients with cancer: an overview for pharmacists using a case-based approach[J]. *J Pharm Pract*, 2010, 23(4):294-302.
- [15] Shalhoub J, Norrie J, Baker C, *et al.* Graduated compression stockings as an adjunct to low dose low molecular weight heparin in venous thromboembolism prevention in surgery: a multicentre randomised controlled trial[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 53(6): 880-885.
- [16] Dranitsaris G, Shane L G, Woodruff S. Low-molecular-weight heparins for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic literature review of efficacy and cost-effectiveness[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2017. Doi: 10.1177/1078155217727140.
- [17] Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, *et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(10): 943-949.
- [18] Connors J M. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2515-2519.
- [19] Caprini J A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism[J]. *Am J Surg*, 2010, 199(1 Suppl): S3-S10.
- [20] Khorana A A. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(7): 789-797.
- [21] Khorana A A, Kuderer N M, Culakova E, *et al.* Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 4902-4907.
- [22] Parker A, Peterson E, Lee A, *et al.* Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(7): 1321-1326.
- [23] Akl E A, Kahale L, Barba M, *et al.* Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer[J].

- Cochrane Database Syst Rev*, 2014(7): CD006650.
- [24] Hutten B A, Prins M H, Gent M, *et al.* Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(17): 3078-3083.
- [25] Haaland G S, Falk R S, Straume O, *et al.* Association of warfarin use with lower overall cancer incidence among patients older than 50 years[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(12): 1774-1780.
- [26] Kearon C, Akl E A, Ornelas J, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
- [27] Liew N C, Alemany G V, Anchaisuksiri P, *et al.* Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism[J]. *Int Angiol*, 2017, 36(1): 1-20.
- [28] Bauersachs R, Berkowitz S D, Brenner B, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [29] Buller H R, Prins M H, Lensin A W, *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1287-1297.
- [30] Prins M H, Lensing A W, Brighton T A, *et al.* Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials[J]. *Lancet Haematol*, 2014, 1(1): e37-e46.
- [31] Cohen A T, Spiro T E, Buller H R, *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(6): 513-523.
- [32] Raskob G E, van Es N, Verhamme P, *et al.* Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7): 615-624.
- [33] Levine M N, Gu C, Liebman H A, *et al.* A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(5): 807-814.
- [34] Young A M, Marshall A, Thirlwall J, *et al.* Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2017-2023.
- [35] Mantha S, Laube E, Miao Y, *et al.* Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(2): 166-171.
- [36] Levine M N, Gu C, Liebman H A, *et al.* A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(5): 807-814.
- [37] Raskob G E, van Es N, Verhamme P, *et al.* Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7): 615-624.
- [38] Bach M, Bauersachs R. Spotlight on advances in VTE management: CALLISTO and EINSTEIN CHOICE[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(Suppl 2): S24-S32.
- [39] Vedovati M C, Germini F, Agnelli G, *et al.* Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2015, 147(2): 475-483.



【专家介绍】夏云龙: 教授, 博士生导师, 教育部“长江学者”特聘教授。大连医科大学附属第一医院副院长, 大连医科大学心血管病医院院长。获瑞典隆德大学心脏科博士学位。主持承担国家自然科学基金面上项目 2 项, 省重点项目 2 项, 作为主要完成人参加国家 973 计划项目 1 项, 科技部国际科技合作与交流专项 1 项。作为第 1 完成人获得省科技进步二等奖 2 项, 作为第 6 完成人获得省科技进步二等奖 1 项。2012 年至今共发表 SCI 论文 40 篇, 影响因子共计 166.47 分。