

恶性肿瘤相关性静脉血栓的形成及评估现状

陈婷¹, 李燕^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月9日; 录用日期: 2023年5月3日; 发布日期: 2023年5月12日

摘要

癌症患者比非癌症患者更易发生静脉血栓, 总结现有文献, 以准确地确定癌症患者静脉血栓栓塞症 (Venous thromboembolism, VTE) 发生的相关危险因素, 对当前普适性VTE评估模型进行简单阐述, 结合现有的评估模型, 按恶性肿瘤部位和VTE的背景风险进行分层, 对未来构建出适合我国恶性肿瘤患者VTE的防治奠定基础。

关键词

恶性肿瘤, 相关性静脉血栓, 评估模型

Current Status of Formation and Evaluation of Malignant Tumor Related Venous Thrombosis

Ting Chen¹, Yan Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 9th, 2023; accepted: May 3rd, 2023; published: May 12th, 2023

Abstract

Cancer patients are more likely to develop venous thrombosis than non cancer patients. Summarize the existing literature to accurately identify the relevant risk factors for venous thromboembolism in cancer patients, briefly describe the current universal VTE evaluation model, and com-

*通讯作者。

bine the existing evaluation model to stratify according to the location of malignant tumors and the background risk of VTE, laying the foundation for the future construction of VTE prevention and treatment suitable for malignant tumor patients in China.

Keywords

Malignant Tumor, Associated Venous Thrombosis, Evaluation Model

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

1. 引言

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是肿瘤患者最常见的并发症和最常见死亡原因之一,是全身静脉系统的血栓性疾病,包括肺血栓栓塞症(pulmonary thrombo embol-ism, PTE)和深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)。肿瘤相关静脉血栓栓塞(cancer-associated venous thromboembolism, CAVTE)是指恶性肿瘤患者合并了VTE,每年有超过1%的癌症患者发生VTE,静脉血栓栓塞症(VTE)的发生与一般人群相比,恶性肿瘤患者的发病率明显更高。一项研究表明,癌症患者和非癌症患者的平均年龄分别为 65 ± 18 岁和 67 ± 13 岁[1]。癌症患者比非癌症患者更容易发生VTE。基于现有的流行病学资料,发生特发性血栓形成的风险增加高达4~6倍[2],且呈上升趋势。VTE的发生可能导致医院成本增加,这在很大程度上给医疗系统带来了额外的负担[3]。

2. 发病机制

众所周知,著名的血栓形成的三大要素由Virchow [4]提出:即静脉血液瘀滞、血液处于高凝状态、静脉系统内皮受到损伤,使用Virchow三联征作为框架,当其中任何一要素(血液成分,血管壁和血流)发生改变都会影响静脉血栓栓塞的发展倾向,但更多的是综合因素共同作用的影响。主要通过减少血流量和降低氧张力,通过激活内皮,通过激活先天或获得性免疫反应,通过激活血小板,或通过增加血小板和红细胞的数量或改变血液中促凝血蛋白和抗凝血蛋白的浓度来实现。有相关研究证明由各种原因所致静脉回流压力降低,血液黏度增加,血小板增加和血液凝固性增高,当血管内皮受到轻微损伤时,可促使血小板在该处黏附形成血小板性血栓,继而纤维蛋白沉着,血栓增大,而使血管腔发生闭塞[5]。

然而恶性肿瘤合并静脉血栓的形成机制较为复杂,涉及肿瘤相关促凝因子的产生和血小板功能以及凝血和纤溶系统的各种变化,以及内皮损伤和功能障碍,这些因素结合起来产生高凝状态。组织因子(TF)是一种跨膜受体,也是外源性凝血途径的启动剂,与肿瘤患者的静脉血栓栓塞(VTE)呈正相关。TF在癌组织和循环肿瘤细胞(CTC)中高表达,肿瘤细胞表达TF并自发地将TF阳性微粒(MP)释放到血液中。MP是具有高度促凝血作用的小膜囊泡。研究表明[6]循环肿瘤衍生的TF阳性MP水平升高与凝血激活有关,是癌症患者静脉血栓形成率增加的原因。同时肿瘤可通过直接压迫血管导致静脉血栓栓塞,导致淤滞。

3. 发生VTE的危险因素

3.1. 肿瘤相关因素

所患恶性肿瘤的类型不同,VTE的发生率不相同,同一部位的恶性肿瘤,不同的组织类型其发病率

亦不相同。Meta 分析[7]结果显示, 在平均风险患者中, VTE 的总体风险估计为 13 例/1000 人年(95% CI, 7 至 23), 胰腺癌、脑癌和肺癌患者的风险最高。因此肿瘤相关 VTE 的发生率按肿瘤部位依次为胰腺癌、脑癌、肺癌、血液肿瘤、结直肠癌[8], 在被判定为高风险(由于转移性疾病或接受高风险治疗)的患者中, VTE 风险为 68 例/1000 人年(95% CI, 48 至 96), 脑癌患者的风险最高(200 例/1000 人年; 95% CI, 162 至 247)。但是也有研究表明对于那些生长速度较慢、更惰性的恶性肿瘤如乳腺癌和前列腺癌的 VTE 发病率要低得多[8]。肿瘤的组织病理类型与 VTE 发病相关, 其中腺癌患者发生静脉血栓形成的风险最高[9]。有研究表明早期患有恶性肿瘤的患者有 34.2% 的 VTE 发生率, 而晚期肿瘤患者有 64.8% 的 VTE 发生率[10]。对于现有研究, 进展期及转移性的恶性肿瘤被认为是 VTE 的高风险因素, 一项英国临床实践研究数据链显示[11], 对于活动期恶性肿瘤患者 VTE 发病率要高于普通癌症患者, 在荷兰的一项涉及多个不同肿瘤类型的注册研究中, 远处转移的患者发生 VTE 的风险增加了 1.9 倍。癌症类型和分期、组织学类型和转移性疾病的恶性程度现已证明是癌症患者 VTE 风险的重要预测因素。

3.2. 抗肿瘤治疗相关因素

肿瘤患者进行相关治疗会导致血液处于高凝状态, 易导致肿瘤相关性静脉血栓的形成。相关文献报道与未接受化疗的恶性肿瘤相比接受化疗的恶性肿瘤患者 VTE 发生的风险升高 2~6 倍。既往研究[12]表明, 接受恶性肿瘤治疗(以手术、放疗和系统治疗的形式出现)可能会改变个体发生 VTE 的风险。来自荷兰的一项登记研究[13]的数据得出结论, 接受放射治疗或手术的癌症患者不会增加 VTE 的风险。在这项研究中, 接受化疗的患者被认为增加了 VTE 的风险。与未使用这些治疗方式的患者相比, 化疗导致风险增加 2.2 倍(RR: 2.2; 95% CI: 1.8~2.7), 激素治疗导致风险增加 1.6 倍(RR: 1.6; 95% CI: 1.3~2.1), 接受放疗或手术的患者没有增加风险[13]。但也有其他研究报道, 患者在根治性手术后的前 2 个月内 VTE 风险最高[14]。此外, 在卵巢癌患者中, 许多研究[15] [16]发现, 一些危险因素被认为是化疗相关 VTE 预防的重要预测因素, 包括腹水、年龄 55 岁及以上、肿瘤直径大于 10 cm。但目前尚未有研究对这些已明确的危险因素进行系统总结, 并定量探讨这些因素与肿瘤化疗相关性 VTE 的关联维度。对于多发性骨髓瘤治疗(沙利度胺、来那度胺)、抗血管生成药物(贝伐单抗)和抗雌激素治疗, 发生静脉血栓风险增加, 需要进行常规的血栓预防。新的靶向治疗目前不清楚对癌症患者发生 VTE 的影响, 对于接受免疫治疗的癌症患者 VTE 的发生率高达 30% [8]。对于置有中心静脉导管的患者, 我国肿瘤患者 PICC 相关性血栓的发生率为 1.41%~51.45% [17], 一项研究[18]发现, 在纳入的 328 例 PICC 置管的肺癌患者中经过多变量 logistic 分析中, 晚期疾病被证明是 VTE 发生的重要危险因素(OR: 4.9; 95% CI: 1.4~16.7; P = 0.011), 肺癌患者在接受依托泊苷治疗后发生导管相关性 VTE 的风险较高(OR: 3.6; 95% CI: 1.2~12.1; P = 0.042)。导管相关性 VTE 在肿瘤患者中比非肿瘤患者(4.8%比 1.9%; P < 0.01)更常见, 22% 的肿瘤患者和 15% 的非肿瘤患者会发生导管相关性颈部(P = 0.57)血栓。

3.3. 患者自身相关因素

一些研究[19]表明, 育龄妇女的发病率高于男子, 妊娠可使静脉血栓栓塞的风险增加 4 至 5 倍, 血栓栓塞是围产期死亡的主要原因。还有研究[20]显示非老年男性患者, 发生复发性静脉血栓栓塞的风险明显高于女性; 肥胖与静脉血栓栓塞风险增加 6.2 倍相关, 多变量分析确定体重指数高于 30 kg/m² 和年龄增加是 VTE 的独立预测因素[14] [21]。在一般人群中, VTE 的总体发病率在种族和族裔群体之间存在差异。非洲裔美国人的风险增加, 亚洲和西班牙裔的风险降低[22]。同时 VTE 家族史(FH)对于确定患者是否具有静脉血栓栓塞遗传风险增加有意义, 一级亲属(兄弟姐妹和/或父母)的 FH 与家族相对风险(FRR)增加 2~3 倍相关。然而, FRR 取决于年龄、受累亲属的数量和静脉血栓栓塞的表现(诱发/非诱发)。在有 2 个或两

个以上受影响的兄弟姐妹的个体中观察到特别高的家族风险($\text{FFR} > 50$) [23]。然而, 静脉血栓栓塞复发的家族风险要低得多或不显著。目前的研究表明[24], VTE 在家庭中聚集, 并表明揭示家族聚集的来源(遗传和非遗传)可能是值得的, 且绝对风险随年龄增长而增加。肿瘤相关性静脉血栓和动脉血栓(心血管事件与缺血性脑卒中)的发生率增加有关, 可能与血栓形成史、高龄(>60 岁)、心血管危险因素以及 JAK2 基因、V617F 突变有关。若有基础性疾病的患者, VTE 的发生率要高于没有基础性疾病的患者, 在多元回归[25]分析中, 25(OH)D 水平与患者年龄($\beta = 0.452$; $P = 0.001$)、糖尿病($\beta = 0.280$; $P = 0.036$)和心血管疾病阳性家族史($\beta = 0.373$; $P = 0.003$)之间存在显著关系。

长期卧床或制动也是静脉血栓栓塞发生的重要影响因素之一, 随着卧床时间的延长, VTE 的发病率也就越高[26], 根据姚杰等[27]进行的研究, 收录骨科手术病人 5133 例, 研究表明, 术后卧床时间 ≥ 5 d 是术后患者发生 VTE 的独立危险因素($P < 0.05$)。

D-二聚体作为静脉血栓栓塞(VTE)临床诊断流程的一部分进行常规测量。尽管 D-二聚体检测以非特异性著称, 但极度升高的 D-二聚体与严重疾病(主要包括静脉血栓栓塞、脓毒症和/或癌症)密切相关。几乎所有急性静脉血栓栓塞患者都有 D-二聚体水平升高, 具有很高的敏感性, D-二聚体是纤溶酶介导的富含纤维蛋白的血栓降解的最终产物, 已成为一种简单的血液检查, 静脉血栓栓塞(VTE)发作时的 D-二聚体是可以预测 VTE 复发风险的。多项研究[28] [29]显示, VTE 的年复发率差异有统计学意义: D-二聚体结果阳性的患者为 8.9% (95% CI, 5.8%至 11.9%), D-二聚体结果阴性的患者为 3.5% (CI, 2.7%至 4.3%)。可溶性 P-选择素、E-选择素是细胞粘附受体选择素家族的成员, 已被提出作为止血和血栓形成介导血小板滚动, 产生促凝血剂微粒和增强纤维蛋白沉积的关键分子。现已被研究为血栓形成的潜在生物标志物。meta 分析[30]显示在 VTE 患者中, P-选择素显著升高, 无论是无并发症还是并发肺栓塞(PE), 并且表现出高水平的诊断性能。因此增加 D-二聚体和 P-选择素检测可提高 VTE 风险分层。

在 2019 年, 全球性爆发了严重冠状病毒病(COVID-19), 研究表明, 在 COVID-19 住院患者中, 静脉血栓栓塞、深静脉血栓栓塞和肺栓塞的发生率很高, 荟萃回归分析[31]显示, 在 ICU 患者比例较高且研究人群平均 D-二聚体值较高的研究中, VTE 的患病率较高, 而在 $\geq 50\%$ 人群中, 与在 $< 50\%$ 人群中使用标准预防性抗凝剂量的研究相比, VTE 的患病率较低。COVID-19 联合 VTE 患者与无 VTE 患者的死亡比值比为 2.1 (95% CI: 1.2, 3.6)。尽管进行了预防性抗凝治疗, 但重症 COVID-19 住院患者仍存在较高的静脉血栓栓塞风险, COVID-19 和 VTE 患者的 D-二聚体水平明显高于没有 VTE 的类似患者, 这表明 D-二聚体水平升高可能是 COVID-19 患者发生 VTE 的指标[32]。

4. VTE 评估模型

VTE 是一种可以早期发现、早期预防、早期诊疗的疾病, 对于 VTE 高风险人群及时进行有效处理, 可明显降低 VTE 发生率, 改善患者预后。但是我国大多数住院患者静脉血栓栓塞(VTE)的预防在很大程度上没有得到充分利用。因此, 使用简单的风险评估模型(RAM)对识别恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞风险有价值, 并且可以改善患者预后。目前 VTE 已有 20 多种, 现对临床上常用的风险评估模型进行简单阐述: Caprini、Khorana 以及 Padua 等风险评估模型, 以便于甄选出针对我国恶性肿瘤患者最佳的评估模型。

4.1. Caprini RAM

Caprini 风险评估模型(表 1)最早是由美国外科医生 Caprini 及其团队提出, 在 20 世纪 80 年代末被主要用于评估外科手术住院患者发生 VTE 的风险, 以便于及时作出预防。该量表共纳入 38 个危险因素。该研发团队在 2010 年对此模型进行了更新[33], 新纳入了手术时间以及 BMI 的危险因素, 还对恶性肿瘤进行了新的赋值, 现共包含 40 个危险因素。最新版本[34]为 2013 在原有基础上增加了化疗、输血等促进

血栓形成相关危险因素。该模型已在全球 100 多项临床试验中在超过 250,000 名患者中得到验证。随着数值评分的增加, 临床静脉血栓栓塞率在经过适当测试的每个患者组中呈指数级上升。根据第 9 版美国胸科医师学会循证临床实践指南[35]推荐用于非骨科手术及妇科患者, 更新后的评估模型涵盖范围广, 在国内外被广泛应用, 经多项研究显示, 此模型还适用于恶性肿瘤患者[36]、骨科[37]患者、非手术[38]患者。此模型操作简单, 经验证后灵敏度较高, 特异性偏低, 对于高风险人群容易造成过度预防, 而对于无症状人群容易造成预防不及时。

Table 1. Caprini RAM Caprini risk assessment model

表 1. Caprini RAM 卡普里尼风险评估模型

分值	内容
1 分	年龄 41~60 岁, 小手术, 体质指数 > 25 kg/m ² , 下肢肿胀, 静脉曲张, 妊娠或产后, 有不明原因的或习惯性流产史, 口服避孕药或激素代替治疗, 严重中毒症(<1 个月), 严重肺病, 包括肺炎(<1 个月), 肺功能异常, 急性心肌梗死, 充血性心力衰竭(<1 个月), 炎性肠炎病史, 卧床患者
2 分	年龄 61~74 岁, 关节镜手术, 大型开放手术(>45 min), 腹腔镜手术(>45 min), 恶性肿瘤, 卧床 > 72 h, 石膏固定, 中央静脉通路
3 分	年龄 > 75 岁 VTE 中 VTE 家族史, 凝血因子 VLeiden 突变, 凝血酶原 20210A 突变, 狼疮抗凝物阳性, 血清同型半胱氨酸升高, 肝素诱导血小板减少症
5 分	脑卒中(<1 个月), 择期关节置换术, 髌、骨盆或下肢骨折, 急性脊髓损伤

注: 0~2 分 = 低危; 3~4 分 = 中危; ≥5 分: 高危。

4.2. Khorana RAM

Khorana 风险评估模型(表 2)现主要被用来评估肿瘤患者门诊筛查 VTE 的发生风险进行分层[39], 以便于及时预防。目前 NCCN、ASCO、CSCO 等各大指南[40] [41] [42]均推荐 Khorana 风险评估模型应用于临床中。该模型主要包括癌症发生部位、白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数和体重指数五项, 其中胃癌、胰腺癌以及脑癌是属于 VTE 发生的高风险癌症类型。同时 Meta 分析[43]显示该表可用于选择静脉血栓栓塞高风险的非卧床癌症患者进行血栓预防, 荟萃分析中对于 34,555 名门诊癌症患者, 其中 81% 的患者获得了 6 个月的随访数据, 19% 的患者 Khorana 评分为 0 分, 64% 的患者评分为 1 或 2 分, 17% 的患者评分为 3 分或更多。低风险 Khorana 评分(0 分)患者前六个月静脉血栓栓塞的发生率为 5.0% (95% CI: 3.9~6.5), 中危 Khorana 评分(1 或 2 分)患者为 6.6% (95% CI: 5.6~7.7), 高风险 Khorana 评分(3 分或更高)的患者为 11.0% (95% CI: 8.8~13.8)。研究表明了在癌症患者中, 与低至中等风险评分相比, 高风险评分与 VTE 风险增加三倍相关。血栓预防对高风险 Khorana 评分的患者有效且安全。但是对于肺癌患者来说, Khorana 评估模型无法根据 VTE 风险对肺癌患者进行分层。一项回顾性队列研究[44]了 217 名接受化疗的 IIIB 和 IV 临床阶段肺癌住院患者, 结果显示 2 分或 2 分以上患者的 PE 相对危险度为 0.895 (95% CI = 0.379~2.114), P = 0.800。因此, Khorana 评分与接受化疗的晚期肺癌住院患者的 PE 发展风险无关, 且血栓预防对高风险 Khorana 评分的患者有效且安全。然而, 大多数 VTE 患者属于低危和中危人群。因此, 无论使用 Khorana 评分进行风险分类如何, 都需要根据临床情况进行全面评估。

4.3. Padua RAM

Padua 风险评估模型(表 3)主要应用于内科患者, 由耶鲁大学等人(2005 年)提出了 Padua RAM 来识别高危患者, 主要包括了 11 项危险因素, 根据评分进行分层。我国《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议(2015)》也推荐了将该模型应用于内科住院患者入院后进行 VTE 的风险评估。在一项前瞻性

Table 2. Khorana RAM Hora risk assessment model
表 2. Khorana RAM 霍拉风险评估模型

危险因素	评分
极高危的原发癌症类型: 胃癌、胰腺癌、脑癌	2 分
高危的原发癌症类型: 肺癌、淋巴瘤、妇科肿瘤、膀胱癌、睾丸癌、肾癌	1 分
治疗前血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$	1 分
血红蛋白水平 $< 100 \text{ g/L}$ 或者正在采用一种红细胞生长因子治疗	1 分
治疗前白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$	1 分
体重指数 $\geq 3530 \text{ kg/m}^2$	1 分

注: 0 分低危组; 1~2 分中危组; ≥ 3 分高危组。

队列研究[45]中, 对内科 1180 名患者进行长达 90 天的随访用以评估该模型的有效性, 在接受血栓预防治疗的患者中, 有 2.2% 发生了 VTE, 1.6% 发生出血, 有 11.0% 没有发生 VTE, 仅有 0.3% 低风险患者发生了 VTE (与低风险患者相比, 未预防的高风险患者 VTE 的 HR 为 32.0; 95% CI: 4.1~251.0)。与通常的做法相比, Padua 预测评分有可能改善住院患者血栓栓塞风险的分层。然而, 该表所纳入的危险因素较少, 涵盖范围局限, 其有效性需要其他大型前瞻性研究的适当确认和验证。Padua 可以帮助区分 VTE 高风险和低风险的内科患者。在住院期间, 对高风险患者采取适当的血栓预防, 导致长期保护血栓栓塞事件, 出血风险低。

Table 3. Padua RAM Padua risk assessment model
表 3. Padua RAM 帕多瓦风险评估模型

危险因素	评分
活动性癌症*	3 分
既往 VTE 病史(不包含浅表性静脉血栓)	3 分
活动减少 Δ	3 分
已知的易栓症 \blacktriangle	3 分
近期(1 个月内)发生创伤或手术	2 分
年龄 > 70 岁	1 分
呼吸衰竭或心力衰竭	1 分
急性心肌梗死或缺血性卒中	1 分
急性感染或风湿性疾病	1 分
肥胖(体质指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	1 分
正在进行激素治疗	1 分

注: *患者局部扩散或远处转移或近 6 个月内接受过化疗; Δ 卧床至少 3 d (由于患者活动或遵医嘱); \blacktriangle 遗传性抗凝血酶缺乏症、遗传性蛋白 C (PC)、蛋白 S (PS) 缺乏症、因子 V Leiden 突变、凝血酶原 G20210A 突变、抗磷脂综合征; 低危: 0~3 分; 高危 ≥ 4 分。

5. 结语

综上所述, 认识到血栓形成的发生率和临床重要性可能会鼓励在内科患者中更广泛地使用抗血栓预

防, 特别是在某些特定类型的恶性肿瘤中。如今国内外大多数学者均重视医院患者的 VTE 预防, 当前应用广泛的 VTE 评估模型中以 Caprini 和 Padua 风险评估模型居多, 这些评估模型均由国外研究者制定, 研究实施时间久远, 还受到时间、空间、样本量的局限, 所纳入的危险因素对于我国肿瘤患者并不完全适用, 在临床工作中需要对不同疾病患者做到具体问题具体分析。对于构建适合我国恶性肿瘤患者 VTE 发生的预测模型需要大型研究数据支持, 收集肿瘤患者的相关危险因素, 结合相关临床指标, 同时借鉴国外优秀的评估工具, 使用机器算法、随机森林等人工智能形成最佳、最适配的评估模型。

参考文献

- [1] Faiz, A.S., Khan, I., Beckman, M.G., *et al.* (2015) Characteristics and Risk Factors of Cancer Associated Venous Thromboembolism. *Thrombosis Research*, **136**, 535-541. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.036>
- [2] Blom, J.W., Doggen, C.J.M., Osanto, S. and Rosendaal, F.R. (2005) Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*, **293**, 715-722. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>
- [3] Lyman, G.H., Culakova, E., Poniewierski, M.S. and Kuderer, N.M. (2018) Morbidity, Mortality and Costs Associated with Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Cancer. *Thrombosis Research*, **164**, S112-S118. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.028>
- [4] Reitsma, P.H., Versteeg, H.H. and Middeldorp, S. (2012) Mechanistic View of Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **32**, 563-568. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.242818>
- [5] 张尤磊, 王道荣, 汤东. 胃癌围手术期静脉血栓形成机制的研究进展[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(5): 534-536.
- [6] Nasser, N.J., Fox, J. and Agbarya, A. (2020) Potential Mechanisms of Cancer-Related Hypercoagulability. *Cancers*, **12**, Article No. 566. <https://doi.org/10.3390/cancers12030566>
- [7] Horsted, F., West, J. and Grainge, M.J. (2012) Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Medicine*, **9**, e1001275. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
- [8] Mahajan, A., Brunson, A., White, R. and Wun, T. (2019) The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **45**, 321-325. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688494>
- [9] Blom, J.W., Osanto, S. and Rosendaal, F.R. (2004) The Risk of a Venous Thrombotic Event in Lung Cancer Patients: Higher Risk for Adenocarcinoma Than Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **2**, 1760-1765. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00928.x>
- [10] Cohen, A.T., Katholing, A., Rietbrock, S., Bamber, L. and Martinez, C. (2017) Epidemiology of First and Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*, **117**, 57-65. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0686>
- [11] Martinez, C., Cohen, A.T., Bamber, L. and Rietbrock, S. (2014) Epidemiology of First and Recurrent Venous Thromboembolism: A Population-Based Cohort Study in Patients without Active Cancer. *Thrombosis and Haemostasis*, **112**, 255-263. <https://doi.org/10.1160/TH13-09-0793>
- [12] Overvad, T.F., Ording, A.G., Nielsen, P.B., *et al.* (2022) Validation of the Khorana Score for Predicting Venous Thromboembolism in 40 218 Patients with Cancer Initiating Chemotherapy. *Blood Advances*, **6**, 2967-2976. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006484>
- [13] Blom, J.W., Vanderschoot, J.P.M., Oostindier, M.J., *et al.* (2006) Incidence of Venous Thrombosis in a Large Cohort of 66,329 Cancer Patients: Results of a Record Linkage Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **4**, 529-535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>
- [14] Fotopoulou, C., DuBois, A., Karavas, A.N., *et al.* (2008) Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Ovarian Cancer Undergoing Platinum/Paclitaxel-Containing First-Line Chemotherapy: An Exploratory Analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 2683-2689. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.1109>
- [15] Chavan, D.M., Huang, Z., Song, K., *et al.* (2017) Incidence of Venous Thromboembolism Following the Neoadjuvant Chemotherapy Regimen for Epithelial Type of Ovarian Cancer. *Medicine*, **96**, e7935. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007935>
- [16] Fotopoulou, C., Karavas, A., Trappe, R., *et al.* (2009) Venous Thromboembolism in Recurrent Ovarian Cancer-Patients: A Systematic Evaluation of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology Ovarian Cancer Study Group (NOGGO). *Thrombosis Research*, **124**, 531-535. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.03.013>

- [17] Liu, Y., Gao, Y., Wei, L., *et al.* (2015) Peripherally Inserted Central Catheter Thrombosis Incidence and Risk Factors in Cancer Patients: A Double-Center Prospective Investigation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **11**, 153-160. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S73379>
- [18] Kang, J.R., Long, L.H., Yan, S.W., *et al.* (2017) Peripherally Inserted Central Catheter-Related Vein Thrombosis in Patients with Lung Cancer. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **23**, 181-186. <https://doi.org/10.1177/1076029615595880>
- [19] Bistervels, I.M., Scheres, L.J.J., Hamulyák, E.N. and Middeldorp, S. (2019) Sex Matters: Practice 5P's When Treating Young Women with Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **17**, 1417-1429. <https://doi.org/10.1111/jth.14549>
- [20] Palareti, G., Legnani, C., Antonucci, E., *et al.* (2020) D-Dimer Testing, with Gender-Specific Cutoff Levels, Is of Value to Assess the Individual Risk of Venous Thromboembolic Recurrence in Non-Elderly Patients of Both Genders: A Post Hoc Analysis of the DULCIS Study. *Internal and Emergency Medicine*, **15**, 453-462. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02216-y>
- [21] Hotoleanu, C. (2020) Association between Obesity and Venous Thromboembolism. *Medicine and Pharmacy Reports*, **93**, 162-168. <https://doi.org/10.15386/mpr-1372>
- [22] White, R.H. (2003) The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*, **107**, I-4-I-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>
- [23] Zöller, B., Li, X., Ohlsson, H., *et al.* (2015) Family History of Venous Thromboembolism as a Risk Factor and Genetic Research Tool. *Thrombosis and Haemostasis*, **114**, 890-900. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-0306>
- [24] Zöller, B., Li, X., Sundquist, J. and Sundquist, K. (2011) Age- and Gender-Specific Familial Risks for Venous Thromboembolism: A Nationwide Epidemiological Study Based on Hospitalizations in Sweden. *Circulation*, **124**, 1012-1020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965020>
- [25] Entezari-Maleki, T., Hajhossein Talasaz, A., Salarifar, M., *et al.* (2014) Plasma Vitamin D Status and Its Correlation with Risk Factors of Thrombosis, P-Selectin and hs-CRP Level in Patients with Venous Thromboembolism; The First Study of Iranian Population. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, **13**, 319-327.
- [26] 曲洪雪, 刘云鹏. 骨科深静脉血栓形成危险因素及发病机制的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(2): 110-112.
- [27] 姚杰, 孟尽海, 王文娟, 等. 骨科手术病人术后下肢深静脉血栓形成的危险因素[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(4): 413-416.
- [28] Kearon, C., Spencer, F.A., O'Keefe, D., *et al.* (2015) D-Dimer Testing to Select Patients with a First Unprovoked Venous Thromboembolism Who Can Stop Anticoagulant Therapy. *Annals of Internal Medicine*, **162**, 27-34. <https://doi.org/10.7326/M14-1275>
- [29] Wang, J., Tacey, M. and Ho, P. (2020) Retrospective Review of D-Dimer Testing for Venous Thrombosis Recurrence Risk Stratification: Is This a Useful Test in the Real World? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **49**, 562-571. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02101-y>
- [30] Antonopoulos, C.N., Sfyroeras, G.S., Kakisis, J.D., Moulakakis, K.G. and Liapis, C.D. (2014) The Role of Soluble P Selectin in the Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Thrombosis Research*, **133**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.014>
- [31] Kollias, A., Kyriakoulis, K.G., Lagou, S., *et al.* (2021) Venous Thromboembolism in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vascular Medicine*, **26**, 415-425. <https://doi.org/10.1177/1358863X21995566>
- [32] Liu, Y., Cai, J., Wang, C., Jin, J. and Qu, L. (2021) A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Prognosis, and Laboratory Indicators of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders*, **9**, 1099-1111. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.01.012>
- [33] Caprini, J.A. (2010) Risk Assessment as a Guide to Thrombosis Prophylaxis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **16**, 448-452. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833c3d3e>
- [34] Cronin, M., Dengler, N., Krauss, E.S., *et al.* (2019) Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 version). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **25**, Article ID: 1076029619838052. <https://doi.org/10.1177/1076029619838052>
- [35] Spyropoulos, A.C., Anderson, F.A., FitzGerald, G., *et al.* (2011) Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for VTE. *CHEST*, **140**, 706-714. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1944>
- [36] Al-Ogaili, A., Fuentes, H.E., Tafur, A.J. and Caprini, J. (2018) Risk Assessment as a Guide for the Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism. *International Angiology*, **37**, 269-276.
- [37] 徐留海, 曾勇, 黄卫, 等. 基于 Caprini 血栓风险模型评估膝关节手术患者深静脉血栓形成的风险性[J]. 中国

组织工程研究, 2016, 20(17): 2474-2480.

- [38] Kahn, S.R., Lim, W., Dunn, A.S., *et al.* (2012) Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*, **141**, e195S-e226S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315261/>
<https://doi.org/10.1378/chest.11-2296>
- [39] Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Culakova, E., Lyman, G.H. and Francis, C.W. (2008) Development and Validation of a Predictive Model for Chemotherapy-Associated Thrombosis. *Blood*, **111**, 4902-4907.
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
- [40] Frere, C., Wahl, C., Rueda-Camino, J.A., *et al.* (2022) A Review of Latest Clinical Practice Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **35**, Article ID: 101348.
<https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101348>
- [41] Streiff, M. B., Holmstrom, B., Angelini, D., *et al.* (2021) Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 1181-1201.
- [42] Key, N.S., Khorana, A.A., Kuderer, N.M., *et al.* (2020) Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 496-520.
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
- [43] Mulder, F.I., Candeloro, M., Kamphuisen, P.W., *et al.* (2019) The Khorana Score for Prediction of Venous Thromboembolism in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Haematologica*, **104**, 1277-1287.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>
- [44] Dapkevičiūtė, A., Daškevičiūtė, A., Zablockis, R., *et al.* (2020) Association between the Khorana Score and Pulmonary Embolism Risk in Patients with Advanced Stage Lung Cancer. *The Clinical Respiratory Journal*, **14**, 3-8.
<https://doi.org/10.1111/crj.13092>
- [45] Barbar, S., Noventa, F., Rossetto, V., *et al.* (2010) A Risk Assessment Model for the Identification of Hospitalized Medical Patients at Risk for Venous Thromboembolism: The Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **8**, 2450-2457. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>