

消化道恶性肿瘤相关性静脉血栓栓塞的形成机制与影响因素

刘旭丽^{1*}, 李燕²

¹青海大学继续教育学院, 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17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月22日

摘要

消化道恶性肿瘤(Gastrointestinal cancer)在我国的发生率及死亡率均居于世界癌种的前十位,应引起人们的高度重视,目前静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是恶性肿瘤常见的并发症,已经成为恶性肿瘤患者死亡的第二大病因,直接影响恶性肿瘤患者生活质量和长期预后,本文主要分析消化道恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞的发病机制及相关影响因素,临床上对消化道恶性肿瘤患者VTE的发生做出早发现、早诊断、早治疗,以期降低患者的死亡率。

关键词

消化道恶性肿瘤, 静脉血栓栓塞, 形成机制, 影响因素

Formation Mechanism and Influencing Factors of Venous Thromboembolism Associated with Gastrointestinal Cancer

Xuli Liu^{1*}, Yan Li²

¹School of Continuing Education, Qinghai University, Xining Qinghai

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

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 22nd, 2023

*通讯作者。

Abstract

Gastrointestinal cancer is covering the top 10 cancers in our country, and its incidence and death rate should arouse people's close attention. At present, venous thromboembolism is a common complication of all malignancies. It has become the second major cause of death in patients with malignant tumors, which directly affects the quality of life and long-term prognosis of patients with malignant tumors. This paper mainly analyzes the pathogenesis and related influencing factors of digestive tract malignant tumors complicated with venous thromboembolism, so as to make early detection, diagnosis and treatment for the occurrence of VTE in patients with digestive tract malignant tumors in clinical practice, in order to reduce the mortality of patients.

Keywords

Gastrointestinal Cancer, Venous Thromboembolism, Formation Mechanism, Influencing Factors

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. 消化道恶性肿瘤

消化道肿瘤(Gastrointestinal cancer)是我国常见的恶性肿瘤,其发病率及死亡率均居其他癌种前茅,严重威胁着人类的生命安全。依据2020年GLOBOCAN全球癌症统计数据[1],新发癌症19,292,789例,9,958,133例癌症患者死亡,其中在消化道恶性肿瘤发病率中,结直肠癌约占10.0%,胃癌约占5.6%,肝癌约占4.7%,食管癌约占3.7%。在消化道恶性肿瘤死亡率中,结直肠癌约占9.4%,胃癌约占7.7%,肝癌约占8.3%,食管癌约占5.5%,胰腺癌约占4.7%。因此,临床上研究我国消化道恶性肿瘤的发病率及死亡率,协助临床初期筛查、早期诊断及干预治疗,对提高患者的预后具有重要意义。

2. 肿瘤相关性静脉血栓

肿瘤相关性静脉血栓(tumor-associated-venous thromboembolism, TAVTE)主要指恶性肿瘤患者同时合并静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的表现,包括肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、深静脉血栓栓塞(deep vein thrombosis, DVT)。早在1865年,特鲁索首次发现VTE与肿瘤的相关性,并指出患者的死亡率不仅直接于肿瘤疾病进展相关,还与相关性血栓疾病形成更为相关,研究提示VTE是癌症患者死亡的第二大原因,仅次于癌症本身,并且癌症患者发生VTE的风险比没有患癌症患者高至4到7倍[2]。有相关研究显示,肿瘤患者TAVTE的年发生率约为0.5%,是接受化疗者的6倍,是非肿瘤患者的4倍[3]。同时,TAVTE的发生率在不同癌种之间、不同治疗手段、病理类型及肿瘤分期呈相关性,研究发现,在消化道恶性肿瘤中,胃癌、肝癌、胰腺癌等是TAVTE风险最高的肿瘤类型之一[4]。

3. 消化道恶性肿瘤患者TAVTE的形成机制

现已证实,恶性肿瘤可作为VTE重要危险因素存在,直接影响患者生活质量和预后,而TAVTE则是一种复杂的、病态的恶性进展的后果。VTE的发生主要与血液高凝状态、静脉内膜损伤、血液瘀滞三种因素相关。消化道恶性肿瘤患者发生TAVTE的机制更为复杂,可通过多种机制破坏机体的凝血系统、

抗凝系统、纤溶系统的平衡, 这些机制不仅参与 TAVTE 的发生, 还参与肿瘤细胞的转移及生长。

3.1. 恶性肿瘤细胞相关性机制

1) 肿瘤细胞可以通过组织因子(tissue factor, TF)和癌促凝物质(cancer-procoagulant, CP)直接活化凝血系统产生凝血酶, 或者通过激活单核细胞, 合成和表达各种凝血物质, 来间接活化凝血系统[5]。有研究指出, 在乳腺癌、胃癌等多种肿瘤细胞中, 可通过上调 TF 表达而刺激血管区域外血栓的形成[6]。然而, 在肺癌、结肠癌、乳腺癌、肾癌和白血病中可提取一种癌性促凝物质, 这种物质是一种半胱氨酸蛋白酶, 其癌性促凝物质可直接激活 X 因子, 黏蛋白直接激活凝血酶原转化为凝血酶, 启动凝血级联反应[7]。

2) 恶性肿瘤患者血液中存在凝血激酶以及能激活凝血系统的物质, 如组织蛋白酶、组蛋白和蛋白水解酶等, 可以使血液处于高凝状态[8], 从而促使 TAVTE 的发生。此外, 恶性肿瘤患者血液中凝血酶-抗凝血酶复合物或凝血酶原片段等激活实验室标记物升高, 可支持恶性肿瘤属于一种高凝状态, 并且恶性肿瘤患者血液中促凝物质和抗凝物质比例失常, 使血液中的炎症细胞因子(如肿瘤坏死因子和干扰素- γ)、凝血蛋白(如组织因子和因子 VIII)和促凝剂微粒升高[9]。恶性肿瘤细胞可释放黏蛋白和凝血酶等促凝物质, 使某些酶的活性增高, 从而提高血液凝血因子的活性[10], 促进 TAVTE 的发生。

3) 恶性肿瘤本身和周围肿大淋巴结压迫静脉造成血液淤滞。也有相关研究作者认为癌症可能作为凝血剂的复合物, 其中单个肿瘤细胞和它们的优势群体表达出不同的促凝血表型, 进而导致对凝血系统的影响[11]。

3.2. 血液相关性机制

正常人血液以一定的流速流动, 红细胞、白细胞位于血流的中轴, 血小板位于外层, 血浆位于最外层, 边流的血浆带能减少红细胞、血小板与血管内皮之间的接触与摩擦, 并且血流参与运输激活的凝血因子至肝脏清除, 避免局部发生聚积, 从而降低 VTE 的形成。然而对于恶性肿瘤患者, 相关年龄因素、长期的卧床史、运动量减少、或者肿瘤细胞增大压迫血管等均可使血流淤滞, 血液黏滞度增加, 缓慢的血流可能激活凝血因子、促使凝血因子清除延迟、使内皮细胞缺氧受损而易发生 TAVTE。更有研究提示, 肿瘤细胞可引起血小板的激活在 TAVTE 的发生中是极为重要的一步, 肿瘤细胞可以分泌血小板活化因子, 从而激活血小板, 增加血小板表面黏附分子的暴露, 促使肿瘤细胞与血小板的黏附力增加[12]。此外, 有研究显示, 肿瘤细胞激活的血小板还可以促进内皮细胞分泌并运输 VEGF, 参与肿瘤的生长和转移[13], 组织中 VEGF 水平的升高导致内皮细胞的血管生成反应, 包括血管通透性增加、血管外纤维蛋白沉积形成、血管结构异常、血流异常、抗凝屏障功能丧失等改变[11]。血小板还可参与原发肿瘤和转移肿瘤的生长及血管新生, 其中血小板分泌的 VEGF 是恶性肿瘤进展的重要指征[14]。

3.3. 基因相关性机制

消化道恶性肿瘤病情进展较快, 死亡率极高, 其发病诱因与原癌基因及抑癌基因具有相关性, 癌基因的激活和抑癌基因的突变可导致癌症的发生。近年来, 随着基因检测技术的不断完善, 能够系统监测出相关肿瘤基因突变, 从而依据这些突变基因来选择合适的靶向药物治疗, 为消化道恶性肿瘤患者带来巨大益处。研究发现, 肿瘤细胞在 TAVTE 中的触发作用中对于不同肿瘤类型和分子亚型之间血栓形成的严重程度和表现具有差异性。在消化道恶性肿瘤中, TP53、EGFR、KARS、MHL1、PIK3CA、HER-2 等一系列驱动基因深入研究, 为消化道恶性肿瘤相关驱动基因的靶向治疗取得巨大进展[15]。相关研究提示, 某些致癌基因的突变可能会引起凝血相关基因的失调, 一项临床研究探讨了致癌基因突变和 TAVTE 之间的关系, Ades 等人对 172 例结直肠癌患者进行了回顾性分析[16], 发现 KRAS 基因突变患者 TAVTE

发生率为 23.3%。在这个队列中, KRAS 突变与 TAVTE 的形成更高频率呈正相关, 分别达到 32.3 和 23.1%, 对照组中, 而如果肿瘤中不包含 KRAS 突变, 则只有 17.8% 和 9.4% 的患者发生 TAVTE, 此研究表明, 在结直肠癌患者中, KRAS 基因突变与 TAVTE 具有一定的相关性。一项基于肿瘤组织的高通量测序研究显示, KRAS、STK11、CTNNB1、KEAP1、CDKN2B 和 MET 基因突变相对独立于肿瘤类型, 与患实体肿瘤患者 TAVTE 风险相关性增加[17]。

4. TAVTE 的影响因素

一项回顾性研究分析, 入组消化道恶性肿瘤患者 728 例, 其中 TAVTE 组 273 例, 非 TAVTE 组 455 例, TAVTE 组患者血栓主要集中在下肢深静脉, 最终研究结果显示消化道恶性肿瘤患者并发 VTE 的发生率为 37.5% (273/728), 高于既往文献报道 TAVTE 的发生率 4%~20%, 由此可见, 消化道恶性肿瘤患者 TAVTE 的发生率趋于上升[18]。并且 TAVTE 严重威胁人们的生命, TAVTE 形成的影响因素更是值得我们去分析与研究, 目的在于降低恶性肿瘤对患者的死亡率。消化道恶性肿瘤患者易并发 VTE 的影响因素有很多, 可主要概括为: 患者相关性影响因素; 肿瘤性相关性影响因素; 治疗相关性影响因素及其他相关性影响因素。

4.1. 患者相关性影响因素

患者相关性因素主要包括: 性别、年龄、民族、相关体力状况、BMI、基础性疾病(高血压、糖尿病、慢性肾病等)、卧床史、血栓史、吸烟饮酒史等; 回顾性文献报道[18], 年龄的增长和 TAVTE 的发生率呈指数增长。一些研究显示[19], 年龄 ≥ 65 岁, 下肢水肿患者可能是消化道恶性肿瘤患者 TAVTE 的危险因素, 具有统计学意义; 而其他因素性别、BMI、有无高血压、有无心脏病病史、有无糖尿病病史、有无脑卒中史、有无肠梗阻、有无吸烟史、有无静脉曲张、有无大量腹水、有无中心静脉置管在 TAVTE 发生风险上的差异无统计学意义。然而另有研究提示患恶性肿瘤患者合并高血压、糖尿病、慢性肾脏病等 2 个以上基础疾病容易发生 TAVTE 的风险是无基础疾病的 2.9 倍[20], 此外, 相关文献示肥胖、吸烟、外伤及基因突变性疾病等均可引起血栓前状态, 增加 TAVTE 的发生风险[21]。另外, 雷等人的一项研究得出结论, 以下肢静脉血栓为早期症状的消化道恶性肿瘤患者中男性占比较大, 并且双下肢静脉血栓的占比更高、胃癌的发生率比例更高[22]。有文献提示[21], 相同条件下女性恶性肿瘤患者发生 TAVTE 的风险高于男性患者, 且男、女性好发 TAVTE 的肿瘤类型有明显区别, 男性多见于胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌, 而女性多见于卵巢癌、子宫癌和胰腺癌。有相关文献显示, 既往有血栓病史可作为 TAVTE 发生的独立危险因素[19]。

4.2. 肿瘤相关性影响因素

肿瘤相关性影响因素主要包括肿瘤诊断时间、原发部位、病理类型、分化程度、TNM 分期、是有转移等; 一般来说, 在临床上消化道恶性肿瘤晚期的患者更易并发 TAVTE 的风险, 相关研究中[23], 大多数患者发生 TAVTE 的时间在其确诊患有肿瘤后 3~6 个月内。在 Ferroni 等的研究中, 发生局部晚期或发生远处转移的肿瘤患者在 6 个月内 TAVTE 的发生率分别为 2.1%、6.5% [24]。此外, TAVTE 的发生还与肿瘤原发密切相关, 消化道恶性肿瘤中, 王辉[19]等一项研究中, 肿瘤原发灶为胰腺、胃或右半结肠的 TAVTE 的发生率较高, 并且可以作为消化道恶性肿瘤并发 TAVTE 的独立危险因素所存在。在维也纳癌症和血栓研究的结果中[25], 相同癌种不同病理类型导致 TAVTE 的发生也有差异, 其中腺癌患者的 TAVTE 发生风险高于非腺癌患者, 且胃腺癌、胰腺癌的发病率明显高于其他癌种。高级别肿瘤患者发生 TAVTE 的风险明显高于低级别肿瘤患者(OR 2.0; 95% CI, 1.1~3.5; P = 0.015)。6 个月后发生静脉血栓栓塞

的累积概率较高。在王辉[19]等研究中证实, 消化道恶性肿瘤患者分化程度越低, 其 TAVTE 发生的风险就越高, 此外, 晚期患者病情转移脏器个数及时间均和 TAVTE 的发生存在相关性。这可能于消化道恶性肿瘤晚期患者, 肿瘤负荷增大, 或者由于晚期恶性肿瘤细胞分泌相关促凝物质造成血液呈高凝状态, 进而导致 TAVTE 的形成。

4.3. 治疗相关性影响因素

临床上, 根据恶性肿瘤的分期及分化程度来制定治疗方案, 对于早期确诊消化道恶性肿瘤行根治性手术治疗或者晚期转移性行姑息性手术治疗的, 术后患者发生 TAVTE 的几率较高, 可能与术中损伤血管内皮或者术后病人血液呈高凝状态相关, 相关研究提示[19], 有肿瘤切除史(OR: 5.197, 95% CI: 2.464~10.964, $P < 0.001$)是消化道恶性肿瘤患者并发 TAVTE 的独立危险因素。此外, 随着医疗水平的提高, 临床上靶向药物及免疫制剂的广泛应用发现, 对于使用铂类及阿霉素方案的进行化疗、进行抗血管生成治疗(如使用贝伐珠单抗等)、使用沙利度胺、激素类、促红细胞生成素进行治疗和进行输血治疗等均会增加癌症患者 TAVTE 的发生率[26]。

4.4. 其他相关性影响因素

其他相关性影响因素主要包括实验室相关检验指标、外周血循环肿瘤细胞(CTCs)等;

1) 实验室相关指标: 根据研究发现与 TAVTE 相关, 常见的实验室检验指标为白细胞计数, 血红蛋白含量, 血小板计数, D-二聚体和凝血酶原 F 1 + 2 水平。研究发现[27], 化疗前 $WBC > 11 \times 10^9/L$ 、 $Hb < 100 g/L$ 、 $PLT \geq 350 \times 10^9/L$ 是消化道恶性肿瘤患者发生 TAVTE 的独立危险因素。张倩倩[28]等研究结果中发现 BMI (OR = 5.335)、白细胞计数(OR = 2.341)、血小板计数(OR = 7.215)、血红蛋白(OR = 4.325)是 TAVTE 发生的独立危险因素。有文献提示[29], D-二聚体和凝血酶原 F 1 + 2 水平升高可独立预测癌症患者 VTE 的发生。在此研究中, D-二聚体升高的患者发生 TAVTE 的风险比(HR, 1.8; 95% CI 1.0~3.2; $P = 0.048$)和升高的凝血酶原 F 1 + 2 (HR, 2.0; 95% CI, 1.2~3.6; $P = 0.015$)差异具有统计学意义。并且 D-二聚体和凝血酶原 F 1 + 2 均升高的患者在 6 个月后发生 TAVTE 的概率最高(15.2%)。2) 外周血循环肿瘤细胞(CTCs): 外周血循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是指原发肿瘤或转移病灶脱落进入外周循环的肿瘤细胞, 如在外周血(PB)或骨髓(BM)中发现的肿瘤细胞。① CTCs 发生机制: 肿瘤细胞在通过血管吸收营养的同时, 一些细胞脱落到血管中, 这些进入血管的肿瘤细胞称为 CTCs, 大部分 CTCs 会被人体免疫系统清除, 只有少数存活下来的 CTCs 会随血液循环到达其他部位, 形成肿瘤转移。② CTCs 检测手段: 近年来, 在癌症研究领域, 液体活检被作为一种用于癌症患者筛查或监测工具受到了广泛关注。液体活检属于非侵入性检测, 使用血液或液体就可以检测外周循环肿瘤细胞或肿瘤产物。通过此检查收集反映转移过程不同阶段的信息, 帮助临床医生实现恶性肿瘤的早期诊断或准确预测转移或复发[30]。液体活检可以检测出 CTCs、游离 DNA (cfDNA)和外泌体, CTCs 是循环的癌细胞, 指肿瘤脱落到外周血循环中, 具有转移病灶的潜力。cfDNA 是指癌细胞在凋亡或坏死后释放的 DNA 片段[31], cfDNA 可以提供相关癌症的信息, 可以用于下一代测序进行全面分析。外泌体是细胞分泌的一种细胞外囊泡, 其中包含了复杂 RNA 和蛋白质, 外泌体被认为能够对转移位点提供一个有利的微环境[32]。三种检测方式相比, cfDNA 与外泌体主要通过 DNA 改变来检测癌细胞信息, 此方法在技术上要求较为精细且价钱昂贵, 而 CTCs 的生物学特征, 如具有上皮-间质转化(EMT)或癌症干细胞, 被认为决定了致癌或转移表型和循环系统对治疗的耐药性, 可以提供大量生物信息的潜力。此外, CTCs 对患者损伤较小且更易接受, 因此临床上常监测 CTCs 来实现对肿瘤的动态监测。上皮标记物(如 EpCAM 或细胞角蛋白(CKs))抗体免疫细胞学是检测 CTCs 的常用方法, Allard 等[33]于 2002 年开发了 CTCs 的自动富集和免疫细胞化学检测系统,

称 Cell-Search 系统, 该系统被美国食品和药物管理局批准为“监测乳腺癌治疗并表明其有效性”的方法, 并且现在应用于临床监测转移性乳腺癌、结肠癌和前列腺癌患者[34]。此外还有[35]综合减富集(SE)和免疫荧光原位杂交(FISH)、免疫磁珠负性筛选策略、流式细胞术(flow cytometry, FCM)、膜滤过法分离肿瘤细胞技术(Isolation by Size of Epithelial Cells, ISET)、密度梯度离心法、和 CELLection™ 上皮富集试剂盒等。③ CTCs 的临床应用: 随着人们对 CTCs 技术的认识, CTCs 在许多癌种范围中均检测到其相关性, 在消化道恶性肿瘤的研究进展中, Hiraiwa 等研究[36]证实 CTCs 的存在可以预测胃肠道癌症患者的疾病进展和癌症治疗的反应。此外, Okabe 等研究[37]提示 CTCs 的检测是进展期胃癌 PFS 缩短的独立预测因子。近期还有相关研究发现[35], CTCs 在多种肿瘤的微转移中起了重要作用, CTCs 在指导肿瘤的辅助诊断、转移复发的检测、预后判断、个体化治疗等方面均具有重要的临床意义。现已证实的是恶性肿瘤可作为 VTE 重要危险因素存在, 影响机体的凝血系统, 然而 CTCs 的存在又是恶性肿瘤发生复发及转移的早期现象, 那么 CTCs 与机体的凝血是否有具有相关性更是值得我们去分析, 相关研究提示 CTCs 与恶性肿瘤高凝状态具有密切的关系[38]。CTCs 作为循环中组织因子(TF)的重要来源, 参与患者血栓形成的过程, 激活凝血系统和血小板的活化[39] [40]。王晓康等研究[41]肺癌患者术后血液高凝状态与外周血循环肿瘤细胞(CTCs)的相关性发现, CTCs 阳性的肺癌患者在根治术后容易发生血液高凝状态, 并且伴随着肿瘤的术后转移。此外, 汪, 等研究[37]发现 CTCs 阳性非小细胞肺癌患者 D-二聚体、FIB 和 PLT 水平均高于 CTCs 阴性患者, 其 APTT 水平低于 CTCs 阴性患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。D-二聚体和 PLT 对 CTCs 阳性率有影响, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。汤雨等研究[42]发现 CTCs 阳性转移性前列腺癌与阴性非转移性前列腺癌相对比, 前者 FIB、D-二聚体明显高于后者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。然而在消化道恶性肿瘤中, 有关 CTCs 与血液高凝状态的研究较少, 消化道恶性肿瘤在我国的发病率及死亡率均较高, 恶性肿瘤的复发和转移是患者死亡的主要原因, 然而 TAVTE 又是恶性肿瘤的常见并发症, 严重威胁人体生命安全, 值得临床医生高度重视, CTCs 是检测恶性肿瘤复发和转移的有效指标, 故 CTCs 与 TAVTE 的相关性更是值得我们进一步去探究。

5. 小结与展望

现已研究证实, VTE 是癌症患者死亡的第二大原因, 仅次于癌症本身, 严重影响患者的生存质量和预后, TAVTE 的发生可能会使恶性肿瘤患者的治疗中断, 使手术、全身治疗复杂化, 显著增加肿瘤患者的经济负担和严重并发症的风险。故在临床上, 提高对消化道恶性肿瘤合并 TAVTE 患者的形成机制和相关危险因素的认识, 为我国消化系统恶性肿瘤患者 TAVTE 的形成风险预测体系及临床早期预防的构建奠定基础, 是降低恶性肿瘤患者病死率和延长生存时间、提高生存质量的重要措施。

参考文献

- [1] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [2] Ikushima, S., Ono, R., Fukuda, K., Sakayori, M., Awano, N. and Kondo, K. (2016) Trousseau's Syndrome: Cancer-Associated Thrombosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **46**, 204-208. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv165>
- [3] Heit, J.A., Silverstein, M.D., Mohr, D.N., Petterson, T.M., O'Fallon, W.M. and Melton, L.J. (2000) Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Archives of Internal Medicine*, **160**, 809-815. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>
- [4] Levitan, N., Dowlati, A., Remick, S.C., Tahsildar, H.I., Sivinski, L.D., Beyth, R. and Rimm, A.A. (1999) Rates of Initial and Recurrent Thromboembolic Disease among Patients with Malignancy versus Those Without Malignancy. Risk Analysis Using Medicare Claims Data. *Medicine (Baltimore)*, **78**, 285-291. <https://doi.org/10.1097/00005792-199909000-00001>
- [5] 顾毅. 肿瘤与静脉血栓形成的关系研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2002(1): 87-90.
- [6] Lip, G.Y., Chin, B.S. and Blann, A.D. (2002) Cancer and the Prothrombotic State. *The Lancet Oncology*, **3**, 27-34.

- [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00619-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00619-2)
- [7] Gordon, S.G. and Benson, B. (1989) Analysis of Serum Cancer Procoagulant Activity and Its Possible Use as a Tumor Marker. *Thrombosis Research*, **56**, 431-440. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(89\)90256-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(89)90256-9)
- [8] Dolan, S. and Fitch, M. (2007) The Management of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *British Journal of Nursing*, **16**, 1308-1312. <https://doi.org/10.12968/bjon.2007.16.21.27715>
- [9] Zwicker, J.I., Furie, B.C. and Furie, B. (2007) Cancer-Associated Thrombosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **62**, 126-136. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.01.001>
- [10] Noble, S.I., Shelley, M.D., Coles, B., Williams, S.M., Wilcock, A., Johnson, M.J. and Association for Palliative Medicine for Great Britain and Ireland (2008) Management of Venous Thromboembolism in Patients with Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*, **9**, 577-584. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70149-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70149-9)
- [11] Tawil, N., Bassawon, R. and Rak, J. (2019) Oncogenes and Clotting Factors: The Emerging Role of Tumor Cell Genome and Epigenome in Cancer-Associated Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **45**, 373-384. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687891>
- [12] 王昊, 袁建松. 消化道恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞的分子机制与风险评估[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(6): 4380-4383. <https://doi.org/10.16563/j.cnki.1671-6272.2021.12.021>
- [13] Nash, G.F., Turner, L.F., Scully, M.F. and Kakkar, A.K. (2002) Platelets and Cancer. *The Lancet Oncology*, **3**, 425-430. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00789-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00789-1)
- [14] Jain, S., Zuka, M., Liu, J., Russell, S., Dent, J., Guerrero, J., Forsyth, J., Maruszak, B., Gartner, T.K., Felding-Habermann, B. and Ware, J. (2007) Platelet Glycoprotein Ib Alpha Supports Experimental Lung Metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 9024-9028. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700625104>
- [15] 雷静, 张琿娉, 韩伟, 谭姣, 马永红, 刘莉, 吴志新. 消化道恶性肿瘤高通量基因测序的生物统计分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4118-4121.
- [16] Ades, S., Kumar, S., Alam, M., Goodwin, A., Weckstein, D., Dugan, M., Ashikaga, T., Evans, M., Verschraegen, C. and Holmes, C.E. (2015) Tumor Oncogene (KRAS) Status and Risk of Venous Thrombosis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 998-1003. <https://doi.org/10.1111/jth.12910>
- [17] Dunbar, A., Bolton, K.L., Devlin, S.M., Sanchez-Vega, F., Gao, J., Mones, J.V., et al. (2021) Genomic Profiling Identifies Somatic Mutations Predicting Thromboembolic Risk in Patients with Solid Tumors. *Blood*, **137**, 2103-2113. <https://doi.org/10.1182/blood.202007488>
- [18] 邱天, 郭曙光, 方伟, 苏宏斌, 陈匡荣, 张铠. 下肢深静脉血栓发病的高危因素[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(29): 2279-2282.
- [19] 王辉. 消化系统恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞症危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020. <https://doi.org/10.27162/d.cnki.gjlin.2020.004368>
- [20] Königsbrügge, O., Lötsch, F., Zielinski, C., Pabinger, I. and Ay, C. (2014) Chronic Kidney Disease in Patients with Cancer and Its Association with Occurrence of Venous Thromboembolism and Mortality. *Thrombosis Research*, **134**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.04.002>
- [21] 鲜枫, 谢忠. 恶性肿瘤相关性血栓栓塞研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(5): 432-434. <https://doi.org/10.13507/j.issn.1674-3474.2016.05.006>
- [22] 雷亚飞. 以静脉血栓形成为早期临床表现的消化道恶性肿瘤的临床特点研究[J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(6): 436-437+440.
- [23] Walker, A.J., Card, T.R., West, J., Crooks, C. and Grainge, M.J. (2013) Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer—A Cohort Study Using Linked United Kingdom Databases. *European Journal of Cancer*, **49**, 1404-1413. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021>
- [24] Ferroni, P., Riondino, S., Guadagni, F. and Roselli, M. (2013) Impact of Chemotherapy on Venous Thromboembolism: Comment to: Regional Lymph Node Metastases Are a Strong Risk Factor for Venous Thromboembolism: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Haematologica*, **98**, e153-e154. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.092528>
- [25] Ahlbrecht, J., Dickmann, B., Ay, C., Dunkler, D., et al. (2012) Tumor Grade Is Associated with Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3870-3875. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1810>
- [26] Faiz, A.S., Khan, I., Beckman, M.G., Bockenstedt, P., Heit, J.A., 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>

- [27] 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>
- [28] 张倩倩. 恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞的危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2020. <https://doi.org/10.27434/d.cnki.gxxyc.2020.000230>
- [29] Ay, C., Vormittag, R., Dunkler, D., Simanek, R., Chiriac, A.L., Drach, J., *et al.* (2009) D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 + 2 Predict Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4124-4129. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.7752>
- [30] Masuda, T., Hayashi, N., Iguchi, T., Ito, S., Eguchi, H. and Mimori, K. (2016) Clinical and Biological Significance of Circulating Tumor Cells in Cancer. *Molecular Oncology*, **10**, 408-417. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.01.010>
- [31] Bettegowda, C., Sausen, M., Leary, R.J., *et al.* (2014) Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Science Translational Medicine*, **6**, 224ra24.
- [32] Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T.L., *et al.* (2015) Tumour Exosome Integrins Determine Organotropic Metastasis. *Nature*, **527**, 329-335.
- [33] Allard, W.J., Matera, J., Miller, M.C., Repollet, M., Connelly, M.C., Rao, C., Tibbe, A.G., Uhr, J.W. and Terstappen, L.W. (2004) Tumor Cells Circulate in the Peripheral Blood of All Major Carcinomas but Not in Healthy Subjects or Patients with Nonmalignant Diseases. *Clinical Cancer Research*, **10**, 6897-6904. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0378>
- [34] Ignatiadis, M., Riethdorf, S., Bidard, F.C., *et al.* (2014) International Study on Inter-Reader Variability for Circulating Tumor Cells in Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **16**, R43.
- [35] 欧洋. 胃癌患者外周血循环肿瘤细胞检测及临床意义的研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 济南大学, 2019.
- [36] Hiraiwa, K., Takeuchi, H., Hasegawa, H., *et al.* (2008) Clinical Significance of Circulating Tumor Cells in Blood from Patients with Gastrointestinal Cancers. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, 3092-3100. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0122-9>
- [37] Okabe, H., Tsunoda, S., Hosogi, H., Hisamori, S., Tanaka, E., Tanaka, S. and Sakai, Y. (2015) Circulating Tumor Cells as an Independent Predictor of Survival in Advanced Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 3954-3961. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4483-6>
- [38] Lee, A.M., Tormoen, G.W., Kanso, E., *et al.* (2012) Modeling and Simulation of Procoagulant Circulating Tumor Cells in Flow. *Frontiers in Oncology*, **2**, Article No. 108. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00108>
- [39] Kasthuri, R.S., Taubman, M.B., Mackman, N., *et al.* (2009) Role of Tissue Factor in Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4834-4838. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6324>
- [40] Malik, G., Knowles, L.M., Dhir, R., *et al.* (2010) Plasma Fibronectin Promotes Lung Metastasis by Contributions to Fibrin Clots and Tumor Cell Invasion. *Cancer Research*, **70**, 4327-4334. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3312>
- [41] 王晓康, 袁锦权. 肺癌患者术后血液高凝状态与外周血循环肿瘤细胞的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2021, 28(29): 13-16.
- [42] 汤雨. 老年前列腺癌患者外周血循环肿瘤细胞与临床特征的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2017.