

## 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)

中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会

**关键词** 静脉血栓栓塞症 肺血栓栓塞症 深静脉血栓形成 预防 治疗 专家指南

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.

血栓栓塞性疾病主要包括以下几个方面:1)动脉血栓栓塞性疾病,包括急性冠脉综合征、心房颤动、动脉缺血发作、卒中等;2)静脉血栓栓塞性疾病:静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE),包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)等。

VTE 是肿瘤的重要并发症之一,发生率为 4%~20%,也是导致肿瘤患者死亡的原因之一。肿瘤患者发生 VTE[包括 DVT 和肺栓塞(PE)]的风险比非肿瘤患者高数倍。住院和接受积极治疗的肿瘤患者是 VTE 发生的高危人群<sup>[1]</sup>。国外循证医学研究发现,肿瘤患者发生血栓的风险升高 4.1 倍,而化疗者则升高 6.5 倍<sup>[2-3]</sup>。在所有 VTE 患者中,肿瘤患者占 20%,其中接受化疗的患者约占所有 VTE 患者的 13%<sup>[4]</sup>。由于风险如此之高,2010 年中国临床肿瘤学会(CSCO)及哈尔滨血液病肿瘤研究所制定了《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗专家共识》<sup>[5]</sup>。经过 5 年多的临床实践,已引起肿瘤相关专业人员的重视,成为肿瘤并发 VTE 诊治的指导性文献。2014 年 8 月国内临床肿瘤及血液学和止血血栓专家对肿瘤患者 VTE 的发生率、危险因素、预防方法与治疗原则进行了更新,编成 2015 年中国共识指南,供临床血液及肿瘤医师参考。

### 1 肿瘤与 VTE

VTE 是包括 DVT 和 PTE 在内的一组血栓栓塞性疾病。DVT 好发于下肢深静脉,腘静脉以上部位的近端 DVT 是 PE 栓子的重要来源<sup>[6-7]</sup>。PTE 指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致疾病,以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理特征<sup>[8-9]</sup>。

#### 1.1 肿瘤相关 VTE 的高危因素

恶性肿瘤本身即为 VTE 的重要高危因素<sup>[10]</sup>。恶性肿瘤细胞及其产物与宿主细胞相互作用造成高凝

状态,导致机体防御血栓形成的功能减低<sup>[11]</sup>。恶性肿瘤患者多有凝血机制异常,表现为 FDP 增高、血小板增多、血小板聚集功能亢进、纤维蛋白溶解低下和高 FIB 血症等。肿瘤患者发生 VTE 的风险较非肿瘤患者至少增加 4~6 倍,并导致其生存率显著下降。国内一项单中心临床资料分析显示,9 年内 201 例 VTE 患者中有 57 例(28.4%)基础疾病为肿瘤<sup>[4]</sup>。若无有效的预防措施,因肿瘤而行外科手术的患者中,DVT 和近端 DVT 的发生率分别高达 40%~80%和 10%~20%。而肿瘤大手术患者中 PE 的发生率为 4%~10%,致命性 PE 的发生率为 1%~5%。根据尸检资料,各系统肿瘤患者 PE 发生率如下:胰腺癌 35%,肺癌 20%,泌尿系统癌 19%,结肠癌 15%,胃癌 16%,乳腺癌 15%<sup>[12]</sup>。北京协和医院 2002~2008 年 43 967 例实体恶性肿瘤住院患者中有 120 例(0.27%)发生 PE,尤其以胰腺癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、肝癌的 PE 发生率较高<sup>[13]</sup>。同时,恶性肿瘤患者如应用化疗药物也可引起血管内皮细胞的毒性反应及损伤,如环磷酰胺、甲氨蝶呤、丝裂霉素等可使 PC 缺乏,AT III 减少<sup>[14]</sup>;而某些抗血管生成抑制治疗(如贝伐单抗、沙利度胺、来那度胺、恩度)的 VTE 发病率升高<sup>[15-17]</sup>。肿瘤压迫血管腔、患者长期卧床等因素也可以促使血栓形成<sup>[18-22]</sup>。复旦大学附属中山医院肝癌研究所樊嘉教授回顾了 1 269 例因肝癌行肝切除患者的临床资料,其中 5 例患者发生了门静脉血栓(PVT)<sup>[23]</sup>。PVT 的诊断由至少 1 项影像学检查证实<sup>[24]</sup>。回顾分析该所 2009 年 1 月至 2010 年 3 月 5 例原发性肝癌切除术后 PVT 形成患者的临床资料,包括患者的人口统计学特征、手术方式、术后临床化验指标、相关的影像学检查结果、临床处理及预后。结果显示,原发性肝癌切除术后 PVT 形成的发生率为 0.4%(5/1 269),均发生在术后 1 周内,以丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和乳酸脱氢酶短时间内急剧升高为初发表现。除 1 例门静脉右支部分血栓形成予抗凝治疗后生存,其余 4 例门静脉主干血栓者经抗凝治疗及肠系膜上动脉置管间接溶栓治疗无效,均于血栓形

成 2 周内死亡。结论为 PVT 形成是原发性肝癌切除术后一种罕见的、致命的血管并发症,其确切的发病机制、预防及治疗方法需重视和进一步研究<sup>[25]</sup>。哈尔滨血液病肿瘤研究所应用沙利度胺治疗多发性骨髓瘤时发现,口服阿司匹林 75~100 mg/d 对预防 VTE 具有较好的疗效,未用阿司匹林组的患者 VTE 发生率为 3.4%,而应用组仅为 0.4%,这一结果已被美国国立综合癌症网络(NCCN)指南引用<sup>[26]</sup>。上海胸科医院陆舜教授观察了 1 001 例肺癌患者中 VTE 的发生率在手术后的 1、3、6、12 和 30 个月分别为 2%、3%、4%、5% 和 5.3%。COX 回归分析显示,不完全切除术患者与完全切除术患者发生 VTE 的风险比是 9.867 (95%CI: 5.275~18.459,  $P<0.001$ )。接受血管生成抑制药物治疗的患者与未接受此治疗的患者相比发生 VTE 的风险比为 3.472 (95%CI: 1.761~6.845,  $P<0.001$ )。接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗的患者与未接受此治疗的患者相比,发生 VTE 的风险比为 2.808 (95%CI: 1.439~5.479,  $P=0.002$ )。D-Dimer 增高的患者与 D-Dimer 水平正常的患者相比,发生 VTE 的风险比为 7.520 (95%CI: 3.968~14.250,  $P<0.001$ )。可见肺癌患者 VTE 的发生增加了治疗难度,降低了患者的生存质量,减少了生存率且增加了医疗费用。研究表明,VTE 的发生率在肺癌手术后 1 个月内最高<sup>[27-28]</sup>。VTE 的高危因素包括不完全手术切除、术后抗血管生成药物的使用、EGFR-TKI 的应用及术前 D-Dimer 水平增高<sup>[29-30]</sup>。因此,术后肺癌患者 VTE 风险因素的早期筛查可以预测早期 VTE 发生的可能性,并可能帮助患者在术后积极采取预防用药,确定最佳和最合理的治疗时间。这将有助于改善患者的预后,降低 VTE 的发病率和病死率,改善生存质量及延长生存时间。此外,还可以提高成本效益,减少医疗资源的浪费。NCCN 指南及 Khorana 评分报道了各种癌症 VTE 发生比例及肿瘤患者风险评估模型<sup>[31-33]</sup>(表 1、表 2)。

2012 年美国胸科医师学院(ACCP)第 9 版《基于循证医学的抗栓治疗与血栓预防临床实践指南》更新了第 8 版指南<sup>[34]</sup>,同时加入了预防血栓栓塞性疾病临床试验新的循证医学数据。建立了 VTE 高危评分(Capriani),其中恶性肿瘤、肥胖、肺炎、肿瘤手术为中高危评分(表 3、表 4、表 5)。根据不同高危评分,手术患者 30 d 内发生 VTE 的几率分别为:0~1 分 0.2 分 0.70%,3~4 分 0.97%,5~6 分 1.33%,7~8 分 2.58%,9 分及以上 6.51%。按照表 5 评分,低风险( $\leq 85$ 分)和高风险( $>85$ 分)者 90 d 的病死率分别是 2% 和 19%。

表 1 各种恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞症比例(2010 年)

Table 1 Incidence of VTE in different types of tumors

患者特点	危险评分
子宫体癌、卵巢癌	2
胃癌、胰腺癌、肺淋巴瘤、脑淋巴瘤、睾丸癌、前列腺癌	1
血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$	1
血红蛋白 $< 100 g/L$	1
白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$	1
体重指数 $\geq 35$	1

表 2 静脉血栓栓塞症的风险评估模型(2014 年)

Table 2 Risk assessment model of VTE

患者特点	危险评分	优势比(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 $\geq 350 \times 10^9/L$	1	1.8 (1.1~3.2)
血红蛋白 $< 100 g/L$	1	2.4 (1.4~4.2)
白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$	1	2.2 (1.2~4.0)
体重指数 $\geq 35$	1	2.5 (1.3~4.7)

新版指南增加了如下要点:1)来源于循证医学的基础知识和概念:包括患者的意愿和倾向、胃肠外抗栓药物、口服抗栓药物(抗凝药物、抗血小板药物、新型抗栓药物)、抗凝治疗的循证医学管理建议等<sup>[35]</sup>。维生素 K 拮抗剂(VKA)多年来作为唯一可用于临床使用的静脉和动脉血栓栓塞事件的一级和二级预防的口服抗凝药物仍然备受关注。新型口服抗凝血剂药物,包括直接凝血酶抑制剂(如达比加群酯)和直接 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班等),部分适应证已被批准。2)血栓预防问题:包括外科与内科患者血栓预防的结局事件监测的方法,非外科手术患者、非骨科外科手术患者、骨科手术患者的血栓预防问题等。3)不同情况下的抗栓与溶栓治疗问题:包括 VTE、PE 的抗栓与溶栓治疗;易栓症、新生儿与儿童及肿瘤患者的抗栓治疗等。4)其他:转手术期抗栓治疗策略、DVT 的诊断、HIT 的预防与治疗。5)肿瘤患者的抗凝治疗问题:①肿瘤患者下肢 DVT 推荐 LMWH 治疗,其优于 VKA 治疗<sup>[33]</sup>;不能应用 LMWH 治疗,建议以 VKA 进行长期治疗。②处于肿瘤活动期的下肢 DVT,若出血风险不高,推荐延长抗凝时间(1B 级)优于 3 个月抗凝,若有高出血风险,建议延长抗凝时间(2B 级)。③急性 PE 患者的初始抗凝治疗推荐初始胃肠外抗凝(LMWH、磺达肝癸钠、静脉或皮下注射 UFH)(1B 级)。④处于肿瘤活动期的 PE 患

者,如果出血风险为低中度,推荐延长抗凝时间效果,优于仅3个月抗凝治疗(1B),如果出血风险为高度,建议延长抗凝时间(2B级)。应注意所有延长抗凝治疗的患者,需定期评估是否继续抗凝(比如每年1次)<sup>[36]</sup>。⑤肿瘤合并PE患者,建议应用LMWH,优于VKA(2B级);若不应用LMWH,建议长期应用VKA,优于达比加群和利伐沙班(2C级)。VTE患者应用达

比加群或利伐沙班,与应用VKA、LMWH相比,除了减少患者负担,还可能获得较好的临床疗效。指南完善期间(2011年10月),药物进入市场后的安全性研究并未进行。由于缺少当时的相关资料且新资料迅速出现,对于VKA、LMWH优于达比加群和利伐沙班,我们给予弱推荐,且对于其中一种新药是否优于另一种无推荐意见。

表3 深静脉血栓形成高危评分(Caprini)

Table 3 Caprini scoring for deep venous thrombosis in patients

评分	病史	实验室检查	手术
1	41~60岁;体重指数>25;不明原因死产,习惯性流产(≥3次),早产伴有新生儿毒血症或发育受限;妊娠期或产后(1个月内);口服避孕药或激素替代治疗;卧床的内科患者;炎症性肠病史;下肢水肿;静脉曲张;严重的肺部疾病,含肺炎(1个月内);肺功能异常,慢性阻塞性肺疾病;急性心肌梗死;充血性心力衰竭(1个月内);败血症(1个月内);大手术史(1个月内);其他高危因素		计划小手术
2	60~75岁;石膏固定(1个月内);需要卧床>3d;既往或现患恶性肿瘤		
3	≥75岁;深静脉血栓或肺栓塞史;血栓家族病史;肝素诱导的血小板减少症(HIT);未列出的先天或后天血栓形成	抗心磷脂抗体阳性;凝血酶原20210A阳性;Vleiden因子阳性;狼疮抗凝物阳性;血清同型半胱氨酸升高	中心静脉置管;腹腔镜手术(>45min);大手术(>45min);关节镜手术
4	脑卒中或急性脊髓损伤(瘫痪)(1个月内)		择期下肢关节置换术;髋关节、骨盆或下肢骨折;多发性创伤(1个月内)

表4 高危评分及相应的预防建议

Table 4 Caprini scores and corresponding precautionary advice

2~3分	间歇性气囊加压装置
3~4分	间歇性气囊加压装置;普通肝素,低分子肝素,F XaI
5~8分	间歇性气囊加压装置;普通肝素,低分子肝素,F XaI7~10d
>8分	间歇性气囊加压装置;普通肝素,低分子肝素,F XaI30d

注:临床实践药物预防还应遵循药物说明书和各国药物审批情况;F XaI为活化X因子抑制剂

肿瘤患者VTE风险因素较多,经参考NCCN、美国临床肿瘤学会(ASCO)、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南,结合我国实际情况筛选出中国肿瘤患者VTE风险因素,供参考(表6)。

表5 肺栓塞严重程度指数表

Table 5 Index table of risk factors in pulmonary embolism

预测因素	评分
年龄	+年龄
男性	+10
心力衰竭病史	+10
慢性肺病病史	+10
脉搏≥110次/min	+20
呼吸频率≥30次/min(无论是否吸氧)	+20
体温<36℃	+20
动脉氧饱和度<90%	+20
收缩压<100mmHg	+30
肿瘤病史	+30
精神状态改变(精神混乱、定向障碍或嗜睡)	+60

表 6 肿瘤患者静脉血栓栓塞症(VTE)风险因素

Table 6 Risk factors of VTE in cancer patients

一般性风险因素	肿瘤进展期
治疗相关性风险因素	晚期癌症 风险更高的肿瘤类型:胰腺癌、胃癌、膀胱癌、前列腺癌、脑瘤、妇科癌症(宫颈癌、卵巢癌)、肺癌、恶性淋巴瘤、骨髓增殖性疾病、睾丸癌、食管癌、肝癌 局部大面积淋巴结病变伴外部血管压迫 家族性和(或)获得性高凝状态(包括妊娠) 内科合并症:感染、肾病、肺病、充血性心力衰竭、动脉血栓栓塞症 体力状态差 高龄 大型手术 中心静脉插管/外周静脉插管 化疗,特别是使用贝伐单抗;沙利度胺和(或)来那度胺加高剂量地塞米松 外源性雌激素复合物:激素替代治疗(HRT);避孕药;他莫昔芬/雷洛昔芬;己烯雌酚;抗血管生成抑制剂恩度
可调整的风险因素	吸烟;肥胖;活动水平和(或)运动量
门诊化疗高风险患者包含因素	活动性癌症:胃癌、胰腺癌、肺癌、淋巴瘤、妇科癌症、膀胱癌和睾丸癌
多发性骨髓瘤因素	化疗前血小板计数 $>300 \times 10^9/L$ 化疗前白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$ 血红蛋白 $<100 \text{ g/L}$ 使用促红细胞生成素 体重指数 $\geq 35$ 曾患 VTE M 蛋白 $>16 \text{ g/L}$ ;进展性;高黏状态

2014年新英格兰医学杂志(NEJM)刊出的1篇肿瘤患者VTE预防综合和循证医学分析认为,肿瘤患者静脉血栓的发生风险是正常人的4~7倍。这一风险在特定类型的实体瘤和血液肿瘤患者中更高,放化疗、手术以及转移性疾病或遗传性易栓症等因素也可增高血栓风险<sup>[37]</sup>。研究提示VTE相关机制包括肿瘤产生的黏蛋白、TF相关因素、半胱氨酸蛋白酶,这些因素导致了血栓和局部缺氧的形成<sup>[38]</sup>。

VTE是肿瘤患者死亡的第二大病因,并且发生血栓栓塞的肿瘤患者的总体病死率增高。一项研究发

现,这些患者的1年生存率仅为无栓肿瘤患者的1/3。肿瘤相关血栓的发生率有所增高,可能是由于治疗手段的改善而使得患者获得长期生存、积极的治疗方案具有促凝作用、人口老龄化趋势和血栓检出率增高<sup>[39]</sup>。

静脉血栓的诊治日益受到重视。2008年美国卫生部门号召预防DVT和PE,现已有多个评估项目启动。医学研究院宣布住院期间发生的VTE为医疗过失。美国医疗保健研究与质量管理署发表声明,认为提供VTE的预防性治疗是最重要的措施<sup>[40]</sup>。

尽管缺乏证据,多数住院和手术的肿瘤患者愿意接受预防性抗凝治疗。在门诊患者中根据经验应用预防性抗凝治疗尚具有争议。关于VTE最大的预防性治疗试验,PROTECHe试验和SAVE-ONCO试验显示,接受化疗的肿瘤患者VTE发生率降低。

关于静脉血栓高风险的肿瘤患者,如胰腺癌,小规模试验显示应用预防性治疗后静脉血栓发生率降低幅度更大。但是关于预防性治疗对患病率、死亡率和费用的影响尚无细致的研究<sup>[5,41]</sup>。

## 1.2 肿瘤相关VTE的发生风险和发生率

VTE的发生风险受多种因素的影响,包括肿瘤类型、治疗方案和有无其他伴随疾病<sup>[11]</sup>。Khorana等<sup>[1]</sup>进行了一项前瞻性观察性研究,包括约2700例肿瘤患者,旨在建立1个静脉血栓风险评估模型。分值为0~7,得分越高提示静脉血栓风险越高(表1,表2)。根据模型,中位时间2.5个月内,低风险患者(0分)的静脉血栓发生率为0.3%,中度风险患者(1~2分)的血栓发生率为2%,而高风险患者( $\geq 3$ 分)的血栓发生率为6.7%。Khorana等及其他人的研究<sup>[2-3]</sup>证明了这一模型的有效性。

在PROTECHe和SAVE-ONCO试验中,肿瘤患者被随机分到静脉血栓预防组和安慰剂组,但并未提前根据血栓发生风险情况分组,安慰剂组的总体VTE风险较低,发生率为3%~4%。PROTECHe试验将1150例门诊肿瘤患者随机分配到低分子肝素组和安慰剂组,肝素组动静脉血栓事件降低了50%。SAVE-ONCO试验共纳入3212例接受化疗的局部晚期实体瘤患者或转移性患者,随机分配接受预防性剂量的Semuloparin或应用安慰剂。Semuloparin组VTE发生率为1.2%,安慰剂组为3.4%<sup>[37]</sup>。

近期一项纳入27479例患者的回顾性研究发现,化疗3.5个月后静脉血栓发生率为7.3%,在第12个月累积增加到13.5%。另一项回顾性研究中,70%诊断为无症状PE的肿瘤患者出现了癌症自身或治疗引起的胸部症状。一项研究比较了由于偶然发现PE而接受抗凝治疗和由于PE症状而接受抗凝治疗的患

者,发现两组的临床结局如周期性VTE、出血和病死情况差异无统计学意义。这2项研究都证实了抗凝治疗对2种PE患者带来的获益相当。尽管预防性抗凝治疗与门诊肿瘤患者的静脉血栓发生率降低显著相关,但绝对风险的差别却很小,且研究未发现生存获益。PROTECHT和SAVEONCO两项试验也未发现预防组和对照组的出血情况有明显差别<sup>[37]</sup>。

门诊肿瘤患者其他的VTE风险还包括长期制动、激素治疗和血管生成抑制剂的应用。是否应用预防性抗凝治疗时需考虑的因素还包括DVT史、肿瘤或腺病引起的血管压迫和遗传性易栓症。血液肿瘤和胰腺癌患者具有类似的VTE高风险;然而,由于骨髓受累和骨髓抑制性化疗的应用,血液肿瘤患者中出血风险可能更高。这些患者在临床试验中一般被排除在外,个体化评估血栓和出血风险有利于制定正确的临床决策。

预防剂量的抗凝治疗引起的出血风险应该低于急性VTE时的完整剂量的抗凝治疗。门诊接受化疗和预防性抗凝治疗的肿瘤患者需要密切关注,如果发现肾功能或血小板计数改变提示有出血风险,应及时停止抗凝治疗。所有的指南均有指出,若血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 时需停止任何剂量的抗凝药物;然而,对于血栓风险极高的患者,若血小板计数大于 $30 \times 10^9/L$ 仍可以继续预防性抗凝治疗。

## 2 VTE的诊断

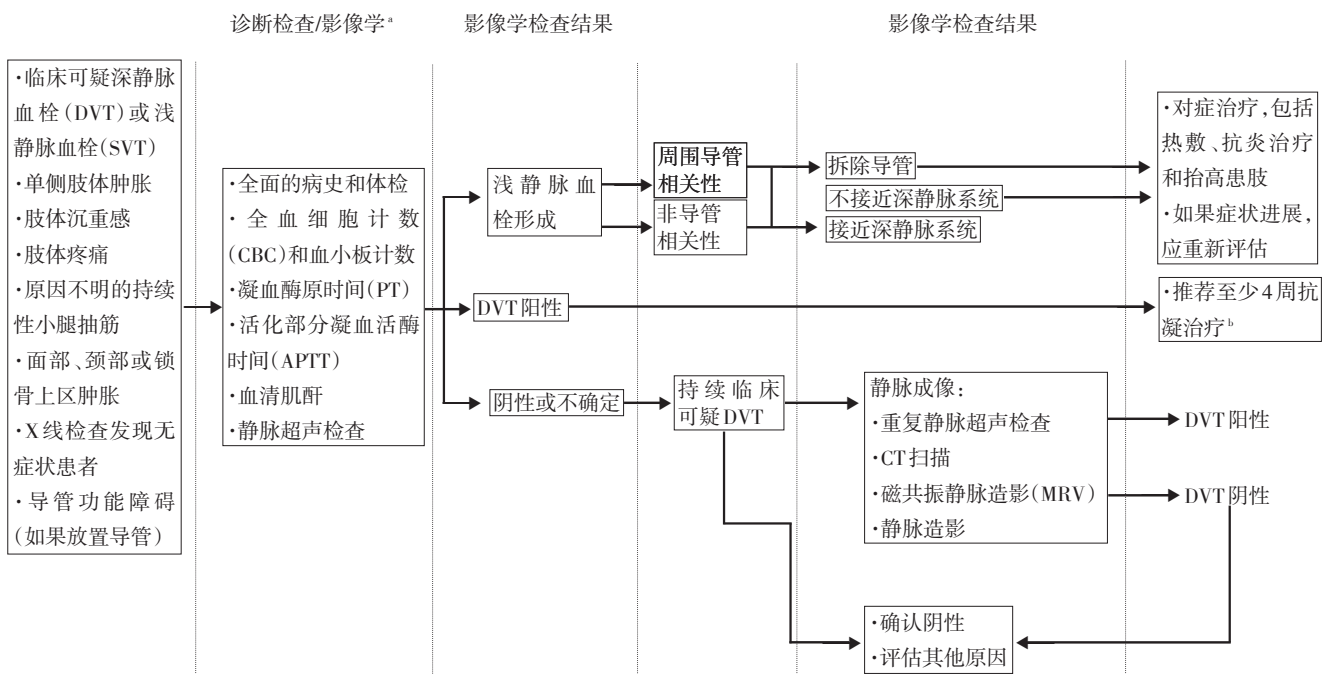
### 2.1 诊断流程

见图1。

### 2.2 诊断与评价

2.2.1 DVT 典型症状包括疼痛、静脉血栓形成的同侧下肢远端水肿和沉重或锁骨上区水肿,但并非所有病例均存在上述症状。如果出现任何急性DVT症状和(或)体征,临床上应高度怀疑DVT。D-Dimer检验用于肿瘤患者的DVT诊断可靠性有限,肿瘤患者D-Dimer均升高。这时应考虑应用PC,如PC下降应该考虑高凝的可能<sup>[26]</sup>。

推荐患者尽可能接受血管超声检查<sup>[35]</sup>。多普勒超声检查是初步诊断DVT的首选静脉影像学方法<sup>[42]</sup>。多普勒超声可以进行静脉加压分析和静脉血流多普勒成像,目前认为血管加压检查评估更权威。如果超声检查结果阴性或不确定,并且临床上持续高度怀疑DVT,建议采取其他成像方法(按优先顺序排列):1)造影剂增强计算机断层扫描(CT),即间接CT静脉造影,但该方法需要浓度相对较高的造影剂。2)磁共振成像(MRI,MR血管造影),可以敏感而特异地评价盆腔静脉和腔静脉,且无需使用造影剂<sup>[43]</sup>。3)静脉造影是DVT诊断的金标准。确诊DVT患者在抗凝治疗期间和治疗后,临床上应监测抗凝治疗的疗效。随访检查及影像学评价能让医生及时发现接受抗凝治疗患者的血栓进展和治疗成功后的DVT复发<sup>[44]</sup>。



注:\*应用影像学检查的建议反映了其在无DVT既往史患者的初始诊断检查中的重要性;<sup>b</sup>肿瘤患者VTE预防及治疗方案(表4)

图1 深静脉血栓和浅静脉血栓的诊断流程

Figure 1 Diagnosis process of deep vein thrombosis and shallow vein thrombosis

**2.2.2 浅表血栓性静脉炎** 浅表血栓性静脉炎的诊断主要根据临床症状(如触痛、红斑;浅静脉相关性坚硬条索)和超声检查 DVT 的阴性结果<sup>[35]</sup>。症状进展期间,应进行随访影像学评价。对于大隐静脉和股总静脉的隐股交界处(交界处 2 cm 内)血栓的患者,鉴于累及深静脉系统和栓塞的风险,应接受 DVT 的治疗。本共识中,浅表血栓性静脉炎的定义不包括周围导管相关性血栓症<sup>[45]</sup>。

**2.2.3 PE** 典型的临床症状包括不明原因的呼吸急促、胸痛、心动过速、情绪不安、呼吸急促、晕厥、血氧饱和度下降,但并非所有 PE 都存在这些临床典型症状。

不推荐 D-Dimer 检验用于肿瘤患者的 PE 诊断,应进行 PC 的监测。X 线胸片或心电图都不足以敏感或特异地诊断 PE。但 X 线胸片有助于诊断合并症或有相似临床表现的疾病,也有助于解释肺通气/灌注扫描的结果。心电图(ECG)可提供有关现有心脏疾病和 PE 相关性改变的信息<sup>[46]</sup>。而且,大面积 PE 患者可见胸前导联 T 波倒置。建议 CT 血管造影(CTA)检

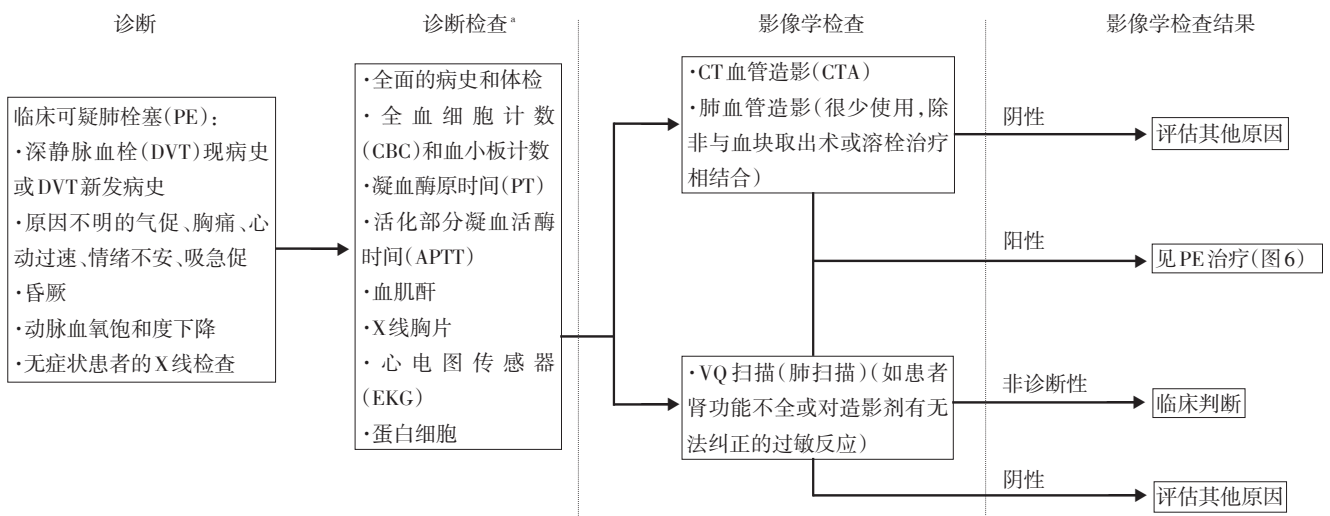
查作为初步诊断 PE 的首选成像方法,它能够间接评价肺血管<sup>[47-48]</sup>。

PE 诊断的影像替代方法包括:1)肺通气/灌注扫描;2)肺血管造影。肺通气/灌注扫描结果正常基本上能够排除 PE。根据中等概率的肺通气/灌注扫描结果,老年患者比年轻患者更有可能得到确诊。中等和低概率的肺通气/灌注扫描结果缺乏诊断功效,应考虑为不确定性。高概率的肺通气/灌注扫描并不保证能在治疗开始之前得到进一步的确诊。如果肺通气/灌注扫描结果不能确诊 PE,应评估患者 DVT 的可能性,如前面所述,最好使用超声检查。如果超声结果为阴性,而且 PE 的临床疑似性较低,则不太可能为 PE。曾作为诊断 PE 金标准的有创性肺血管造影(直接肺血管造影)现今已不常用。少数情况下,这种方法可以联合血栓提取或溶栓治疗。

**3 VTE 的预防和治疗**

**3.1 肿瘤相关 VTE 的预防**

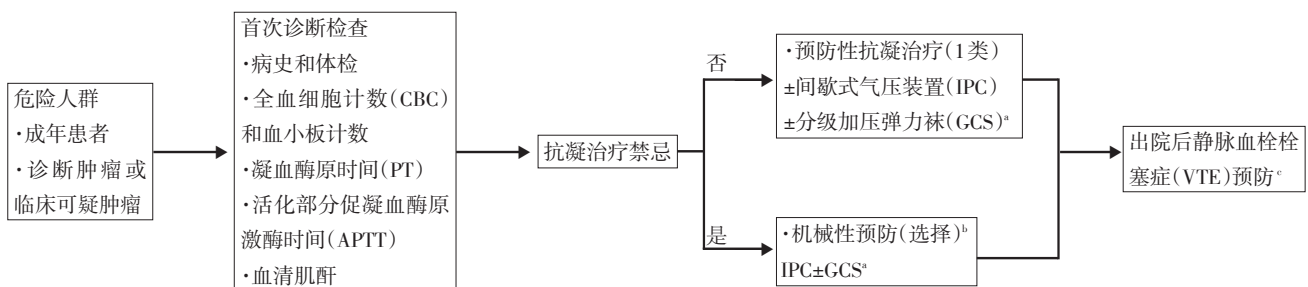
见图 2 和图 3。



注:\*对于肿瘤患者,D-二聚体的诊断效力有限,可加入白细胞,如白细胞下降则为高凝

图2 肺栓塞的诊断流程

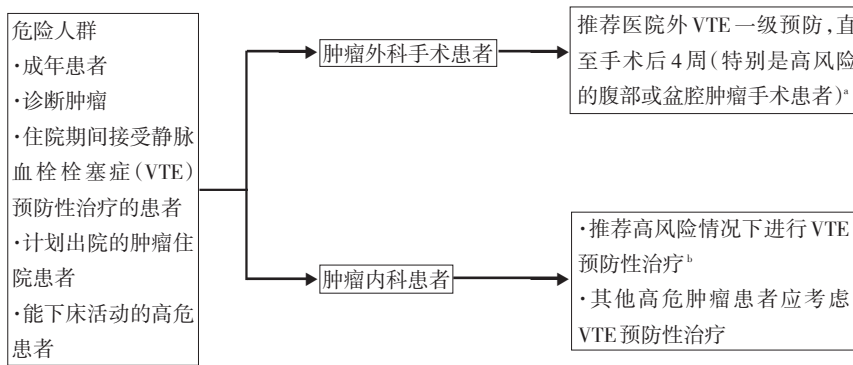
Figure 2 Diagnosis process for PTE



注:ª应适当测量患者弹力袜压力并监测不良反应,特别是患周围神经疾病的活动受限患者;ª大多数数据来自于外科患者;外推至内科患者人群;ª见出院后患者和能走动的高危肿瘤患者的 VTE 预防(图 4)

图3 住院患者的静脉血栓栓塞症预防

Figure 3 Prevention of VTE in hospitalized patients



注：<sup>a</sup>高风险的腹部或盆腔癌手术患者包括行消化道恶性肿瘤手术的患者、静脉血栓栓塞病史的患者、麻醉时间超过 2h、卧床休息>4 d、晚期疾病和年龄大于 60 岁的患者；<sup>b</sup>对于接受具有高度血栓形成风险的抗血管生成治疗的特殊患者，即接受沙利度胺/来那度胺和高剂量地塞米松(≥480 mg/月)，或阿霉素或多个药物联合化疗的多发性骨髓瘤患者，或伴有 2 个或以上独立风险因素的骨髓瘤患者，推荐预防性使用低分子肝素或华法林(调整至 INR 2~3)。对于伴有 1 个或以下独立风险因素的骨髓瘤患者可使用阿司匹林 75~325 mg，每日 1 次

图 4 出院后患者和下床活动的高危肿瘤患者的静脉血栓栓塞症预防

Figure 4 Prophylaxis of VTE in discharged patients and ambulatory high risk cancer patients

**3.1.1 机械性预防** 对于住院的肿瘤患者，在没有机械性预防禁忌证(如外周动脉疾病、开放性伤口、充血性心力衰竭、急性浅表静脉或 DVT 等)的情况下，应考虑采用静脉加压装置(VCD)进行机械性预防。静脉加压装置的主要优势之一是不存在相关的出血风险。但是，缺点为可能干扰活动和必须保持设备在附近。分级加压弹力袜作为一种机械性预防方法，可与 VCD 联合使用。

**3.1.2 药物预防** 1)鼓励对所有住院肿瘤患者进行 VTE 风险评估。前面列出了较常用的 Khorana 评分和 Caprini 评分系统及 VTE 风险分析，其优势在于个体化评估患者 VTE 风险，并根据不同的评分结果提出抗凝建议<sup>[49]</sup>。

对于无抗凝治疗禁忌的肿瘤住院患者(或临床疑似肿瘤患者)，若患者的活动量不足以减少 VTE 的危险(例如卧床)或属于 VTE 高危患者，则应进行预防性抗凝治疗。抗凝治疗应贯穿整个住院期间。推荐药物列于附表(表 4)。比较不同抗凝治疗方案对肿瘤患者 VTE 预防作用的研究并没有明确哪个方案的疗效更加卓越<sup>[50]</sup>。

2)肿瘤患者出院后仍然存在 VTE 风险。在一些外科和内科肿瘤患者中，VTE 风险非常高，应在门诊患者中考虑 VTE 的预防性治疗。因此推荐高危肿瘤手术患者延期使用(长达 4 周)VTE 预防性治疗<sup>[51-53]</sup>。

虽然无数据支持内科肿瘤患者延长门诊预防性治疗，但对于接受高凝风险化疗方案的患者，也应考虑给予预防性抗凝<sup>[36,54]</sup>。研究显示，多发性骨髓瘤患者接受血管生成抑制剂(如反应停或来那度胺)联合地塞米松或含阿霉素化疗方案治疗时<sup>[55-57]</sup>，将导致 10%~20%的 VTE 发生率。推荐的抗凝药物列于表 4。

**3.2 肿瘤相关 VTE 的治疗**

对于不合并抗凝禁忌证的肿瘤患者，一旦确诊 VTE，应立即开始治疗(疗程 5~7 d)，可以使用低分子肝素、普通肝素(静脉给药)或磺达肝癸钠<sup>[58]</sup>。对于合并 VTE 的肿瘤患者，低分子肝素长期治疗效果更佳，因此急性期治疗采用低分子肝素更加可取，除非急性期存在药物禁忌证<sup>[59]</sup>。如果采用华法林作为长期用药，那么应该有 1 个短期的、至少 5~7 d 的过渡期，在此期间，联合使用注射用抗凝药物(如普通肝素、低分子肝素或磺达肝癸钠)与华法林，直至 INR≥2<sup>[60-63]</sup>。

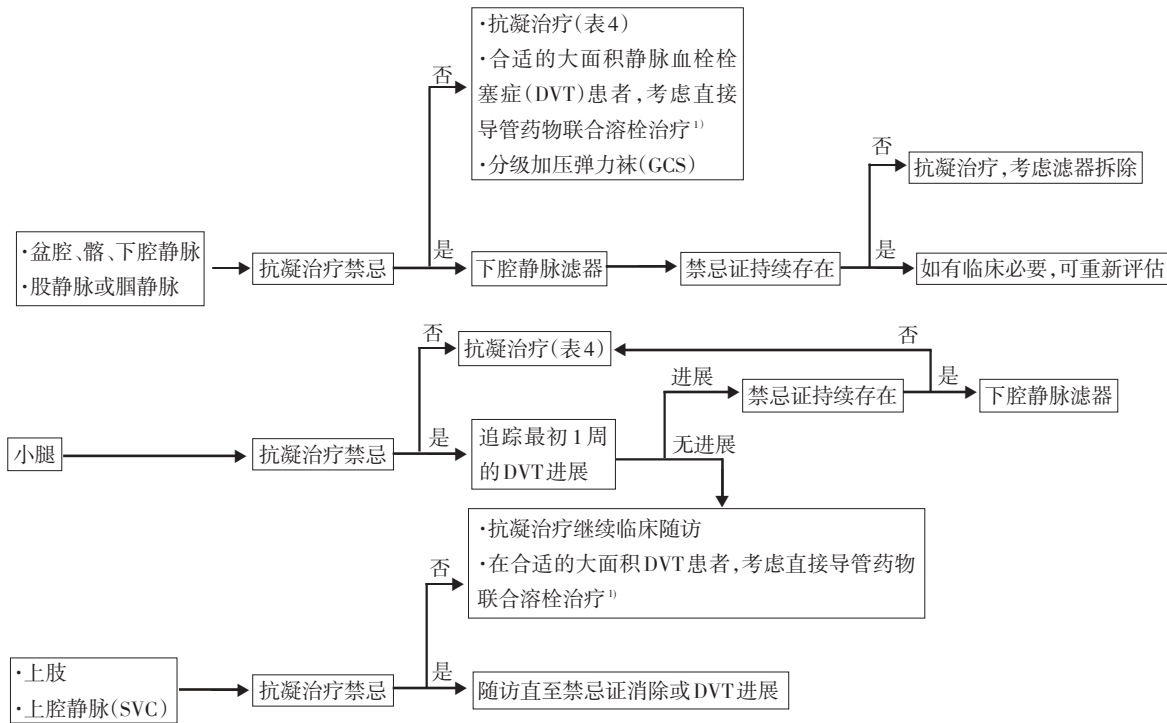
肿瘤 DVT 患者应接受 3~6 个月以上的低分子肝素或华法林治疗，而合并 PE 的患者应接受 6~12 个月以上的治疗。推荐低分子肝素单药治疗(不联合华法林)用于近端 DVT 或 PE 的长期治疗及无抗凝禁忌证的晚期或转移性肿瘤患者的复发性 VTE 的预防性治疗<sup>[51,64]</sup>。对于活动性肿瘤或持续高危的患者，应考虑无限期抗凝治疗。

**3.2.1 PE 的治疗** 在无抗凝治疗相对禁忌证的患者，一旦确诊 PE，应立即启动抗凝治疗；诊断 PE 的同时或一旦获得相关数据，应立即进行风险评估。当评估了 PE 高危患者的肿瘤状况后，医生应考虑溶栓治疗和(或)肺部取栓术，并同时评估患者的出血风险<sup>[65-66]</sup>。此外，这类患者可以考虑使用下腔静脉滤器(IVC)<sup>[66-71]</sup>(图 5,6)。

**3.2.2 浅表血栓性静脉炎的治疗** 推荐消炎药、热敷及抬高患肢作为浅表性血栓性静脉炎的初期治疗。对于血小板计数小于(20~50)×10<sup>9</sup>/L 或严重血小板功能障碍的患者，应避免使用阿司匹林和非甾体抗炎药(NSAID)。抗炎药物只推荐用于浅表性血栓性静脉炎的对症治疗，而不作为 DVT 的预防性治

疗。对于简单的、自限性浅表血栓性静脉炎,不建议预防性抗凝治疗。对于症状恶化的浅表血栓性静脉炎患者或累及邻近大隐静脉与股总静脉交界处大隐

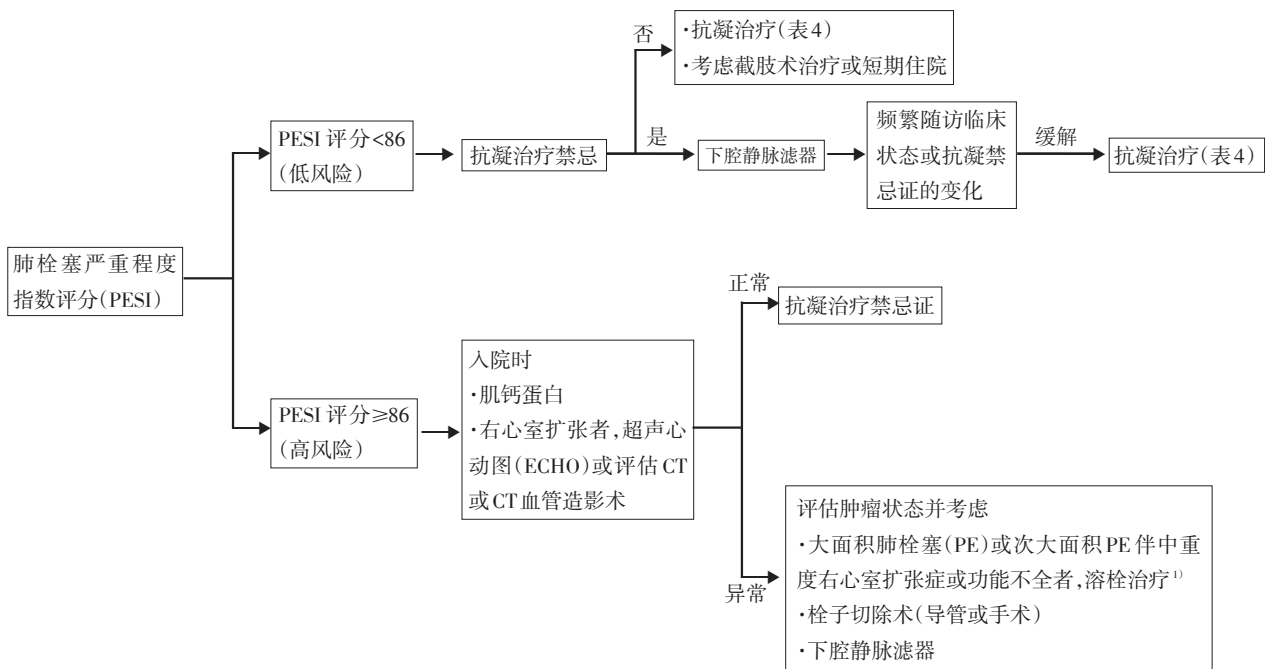
静脉近心端的患者,应考虑抗凝治疗(如至少4周静脉注射普通肝素或低分子肝素)<sup>[63,72]</sup>。静脉用药紧急治疗后可以选择性过渡到华法林治疗(INR 2~3)。



注:1)导管直接溶栓治疗的标准治疗方案包括尿激酶(12~18)万U/h,重组阿替普酶(rtPA)0.5~1.0 mg/h,重组瑞替普酶0.25~0.75 U/h或替奈普酶0.25~0.50 mg/h。DVT治疗疗程至少3~6个月,PE至少6~12个月。若发生导管相关血栓,则须在导管放置期内持续抗凝,推荐抗凝期至少3个月

图5 深静脉血栓的治疗

Figure 5 Treatment for VTE patients



注:1)阿替普酶(t-PA)50 mg或100 mg,静脉滴注2 h以上,是适合溶栓治疗的PE患者的推荐溶栓疗法。DVT治疗疗程至少3~6个月,PE至少6~12个月。若发生导管相关血栓,则须在导管放置期内持续抗凝,推荐抗凝期至少3个月

图6 肺栓塞的治疗

Figure 6 Treatment for PTE patients



#### 4 HIT 的预防和治疗

HIT 是一种抗体介导的药物不良反应,可引起严重的血栓栓塞并发症,包括肺血栓栓塞,肢体缺血坏死甚至截肢<sup>[42]</sup>。

##### 4.1 血小板计数监测结合 4Ts 评分在接受肝素或低分子肝素治疗患者中的应用

1)对于接受肝素治疗但临床医生预测其发生 HIT 的风险>1.0%的患者,建议在第 4~14 d 内(或直至停用肝素)至少每隔 2~3 d 进行血小板计数监测(2C 级)。对于接受肝素治疗但临床医生预测其发生 HIT 的风险<1.0%的患者,不建议进行血小板计数监测(2C 级)。2)停止继续应用肝素或开始应用 VKA 与非肝素抗凝剂治疗。3)对于出现肝素诱导性血小板减少症伴血栓形成(HITT)的患者,推荐应用非肝素抗凝剂,特别是重组水蛭素、阿加曲班和达那肝素,优于继续应用 UFH 或 LMWH、VKA(1C 级)<sup>[66,73]</sup>。

##### 4.2 非肝素抗凝剂在 HITT 患者中的选择

1)对于出现肝素诱导性血小板减少症伴血栓形成而且肾功能正常的患者,建议应用阿加曲班、重组水蛭素或达那肝素优于其他非肝素抗凝剂(2C 级)<sup>[65,74-76]</sup>。其他因素在本研究中没有涉及,比如可否得到药物,药品费用和能否进行抗凝效应的监测,

可能会影响药物的选择。2)对于出现肝素诱导性血小板减少症伴血栓形成而肾功能不全的患者,建议应用阿加曲班优于其他非肝素抗凝剂(2C 级)<sup>[77]</sup>。

##### 4.3 血小板输注

1)对于出现 HIT 和严重血小板减少症的患者,建议只有在出血或者面临高出血风险的有创性损伤时输注血小板(2C 级)。2)血小板恢复前应用 VKAs 或比伐卢定(2B 级)或阿加曲班(2C 级)。

##### 4.4 特别提示

对于高度可疑或已确诊的 HIT 患者,不推荐应用 VKA 治疗,除非血小板计数恢复正常(通常至少达  $150 \times 10^9/L$ );优于在血小板计数低的时候应用 VKA。VKA 初始剂量应较低(华法林最大剂量 5 mg,苯丙香豆素最大剂量 6 mg),优于大剂量 VKA(1C 级)。对于确认的 HIT,推荐应用维生素 K 拮抗(2C 级)<sup>[64]</sup>。推荐应用比伐卢定(2B 级)或者阿加曲班(2C 级),优于其他非肝素抗凝剂。

#### 5 肿瘤患者 VTE 预防、治疗药物及逆转药物

见表 7。

#### 6 VTE 预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌证

见表 8。

表 7 肿瘤患者 VTE 预防及治疗方案

Table 7 Prevention and treatment protocols for VTE in cancer patients

药物	VTE 预防	VTE 治疗	逆转药物
普通肝素	5000 IU 皮下注射,每 8 h 1 次	静脉给药,负荷剂量 80 IU/kg,继以每小时 18 IU/kg 输注。治疗目标为使 APTT 达到 2.0~2.5 倍正常值	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 鱼精蛋白 1 mg/100 U 肝素(考虑到 UFH~1 h 的半衰期),缓慢静脉输入(不能快过 5 mg/min)</li> <li>• 密切监测 APTT</li> <li>• 最大剂量 50 mg(例如:患者在推注 5 000 IU 普通肝素后立即出血,则给予 50 mg 鱼精蛋白。患者每小时给予 1 250 IU 时出现出血,则给予 24 mg 鱼精蛋白,以逆转最后 4 h 输注的残留肝素的作用)</li> </ul>
低分子肝素(LMWH)	皮下注射,2 000~5 000 IU,每日 1 次或 2 000~2 500 IU,每日 2 次	80~100 IU/kg,皮下注射,每 12 h 1 次	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果在给药后 8 h 内给予,1 mg 鱼精蛋白/100 IU 那屈肝素,或 1 mg 鱼精蛋白(1 mg 依诺肝素),或 1 mg/100 IU 达肝素</li> <li>• 如果在给药后&gt;8 h 给予,0.5 mg 鱼精蛋白/100 IU 那屈肝素,或 0.5 mg 鱼精蛋白/1 mg 依诺肝素,或 0.5 mg/100 U 达肝素</li> <li>• 如果在给药后&gt;12 h 给予,则根据临床情况(如 LMWH 剂量、肾功能、出血严重程度)决定是否给予鱼精蛋白用药指征</li> <li>• 鱼精蛋白给药为缓慢静脉输入(不能快于 5 mg/min)</li> <li>• 最大剂量 50 mg</li> </ul>

表 7 肿瘤患者 VTE 预防及治疗方案 (续表 7)

Table 7 Prevention and treatment protocols for VTE in cancer patients (continued)

药物	VTE 预防	VTE 治疗	逆转药物
磺达肝癸钠	2.5 mg, 皮下注射, 每日 1 次	50 ~ 100 kg 7.5 mg, 每日 1 次; <50 kg 时 5 mg, 每日 1 次; >100 kg 时 10 mg, 每日 1 次	用重组人七因子(rhF VIIa)90 μg/kg 静脉逆转治疗剂量的磺达肝癸钠的作用
华法林		5 ~ 10 mg 口服每日 1 次; 调整剂量使 INR 在 2 ~ 3, 用于长期治疗预防复发	<p>华法林的半衰期为 20 ~ 60 h</p> <p>INR &lt; 5, 无出血或 INR 5 ~ 9, 无出血</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>暂停华法林给药; 高危出血的患者考虑小剂量口服维生素 K1 1.0 ~ 2.5 mg; 密切监测 INR</li> </ul> <p>INR &gt; 9, 无出血</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>暂停华法林给药; 考虑小剂量口服维生素 K1 2.5 mg, 特别是高危出血的患者; 密切监测 INR</li> </ul> <p>严重出血 (不论 INR 为何值) 或威胁生命的出血</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>暂停华法林给药; 给予维生素 K1 10 mg, 经静脉 60 min 内给药; 给予浓缩凝血酶原复合物 (PCC) 25 ~ 50 U/kg + 新鲜冷冻血浆 (FFP) 2 ~ 3 U 或 FFP 15 mL/kg (如果没有 PCC) 或 rhF VIIa 20 μg/kg 静脉给药; 密切监测 INR, 必要时重复给予 PCC 或 FFP</li> </ul>

表 8 预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌证

Table 8 Contraindications of preventative and therapeutic anticoagulant therapy

- 近期中枢神经系统(CNS)出血、颅内或脊髓高危出血病灶
- 活动性出血(大出血): 24 h 内输血超过 2 U
- 慢性、有临床意义的可测量出血 > 48 h
- 血小板减少症(血小板 < 50 × 10<sup>9</sup>/L)
- 血小板严重功能障碍(尿毒症、用药、再生障碍性贫血)
- 近期进行出血风险很高的大型手术
- 凝血障碍基础疾病
- 凝血因子异常(如 VIII 因子缺乏症, 严重肝病)
- PT 或 APTT 升高(狼疮抑制剂除外)
- 腰麻或腰椎穿刺
- 高危跌倒(头部创伤)

## CSCO 肿瘤与血栓专家共识委员会

执笔: 马军、吴一龙、秦叔逵、季加孚、石远凯

编委(按照姓名拼音字母先后排序)

蔡三军、常建华、陈余清、程颖、华海清、黄慧强、贾宝庆、李惠平、李进、梁军、林桐榆、陆舜、施德兵、王华庆、王杰军、王洁、王金万、徐兵河、徐瑞华、于世英、支修益、朱军

指导及审阅: 孙燕、廖美琳、管忠震、沈志祥

## 参考文献

- [1] Khorana AA, Francis CW, 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.
- [2] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(6):809-815.
- [3] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(6):585-593.
- [4] Chen AW, Li H, Chen Q, et al. Clinical analysis of 201 cases of venous thromboembolism[J]. Medical Journal of West China, 2009, 21(3):412-414. [陈爱武, 李卉, 陈琴, 等. 静脉血栓栓塞症 201 例临床分析[J]. 西部医学, 2009, 21(3):412-414.]
- [5] Ma J. Progress on tumor associated venous thrombosis prevention and treatment[M]//2013 clinical yearbook of tumor in China. Beijing, Peking Union Medical College press, 2014:30-40. [马军. 肿瘤相关静脉血栓预防治疗进展[M]//2013 中国肿瘤临床年鉴. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014:30-40.]
- [6] Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate[J]. Neoplasia, 2002, 4(6):465-473.
- [7] Heit JA, O'fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a

- population-based study[J]. Arch Intern Med, 2002, 162(11):1245-1248.
- [8] Chinese medical association. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism (Draft) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Disease, 2001, 24(4):259-264. [中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(4):259-264.]
- [9] Cheng XS. Pulmonary vascular disease [M]. Beijing Medical University and Peking Union Medical College press, 1993:179-195. [程显声. 肺血管疾病学 [M]. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993:179-195.]
- [10] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis [J]. JAMA, 2005, 293(6):715-722.
- [11] Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism [J]. Am J Surg, 2010, 199 (Suppl 1):S3-10.
- [12] Zhao YQ. Current status of venous thromboembolism in China [J]. Chin J Internal Med, 2005, 44(2):83-84.
- [13] Ma SQ, Lin Y, Ying HY, et al. Solid malignancies complicated with pulmonary embolism: clinical analysis of 120 patients [J]. Chin Med J, 2010, 123(1):29-33.
- [14] Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(11):2192-2198.
- [15] Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy [J]. Blood, 2002, 100(6):2272-2273.
- [16] Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1):60-65.
- [17] Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(11):2574-2576.
- [18] Cai BQ, Xu L, Guo SJ, et al. Changes of pulmonary embolism in Peking Union Medical College Hospital [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2001, 24(12):715-717. [蔡柏嵩, 徐凌, 郭淑静, 等. 北京协和医院肺栓塞基础病因的变迁 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(12):715-717.]
- [19] Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers [J]. Arch Intern Med, 2006, 166(4):458-464.
- [20] Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer [J]. Am J Med, 2006, 119(1):60-68.
- [21] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3):484-490.
- [22] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study [J]. Cancer, 2005, 104(12):2822-2829.
- [23] Wang Z, Fan J, Zhou J, et al. The clinical analysis of portal vein thrombosis after liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2010, 17(4):507-509. [王征, 樊嘉, 周俭, 等. 原发性肝癌切除术后门静脉血栓形成的临床分析 [J]. 中国临床医学, 2010, 17(4):507-509.]
- [24] Teigen CL, Maus TP, Sheedy PF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography [J]. Radiology, 1995, 194(2):313-319.
- [25] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl):338S-400S.
- [26] US Department of Health and Human Service. Agency for Healthcare and Research and Quality. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism [R]. Evidence Report/Technology Assessment, 2003.
- [27] Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data [J]. Medicine (Baltimore), 1999, 78(5):285-291.
- [28] Yang Y, Zhou Z, Niu XM, et al. Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients [J]. J Surg Oncol, 2012, 106(6):736-741.
- [29] Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics [J]. Thromb Haemost, 2002, 87(4):575-579.
- [30] Barbui T, Finazzi G, Grassi A, et al. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors—a meta-analysis. On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH [J]. Thromb Haemost, 1996, 75(2):368-371.
- [31] Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(10):708-714.
- [32] Kröger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients [J]. Ann Oncol, 2006, 17(2):297-303.
- [33] Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer [J]. Thromb Haemost, 1997, 78(1):126-132.
- [34] Pan YM, Cao WW, Qin JX, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Journal of Neurology and Neurorehabilitation, 2012, 9(1):43-64. [潘元美, 曹雯炜, 秦洁行, 等. 血栓形成的抗栓治疗和预防, 第9版: 美国胸科医师学院循证的临床实践指南 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2012, 9(1):43-64.]
- [35] Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism [J]. Circulation, 2004, 109(12 suppl 1):19-14.
- [36] Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study [J]. J Thromb Haem

- most, 2006, 4(11):2384–2390.
- [37] Jean M. Prophylaxis against Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Cancer[J]. *N ENGL J MED*, 2014, 370(26): 2515–2519.
- [38] Zhai ZG, Wang C. The recommendation on The antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed American College of Chest Physicians[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2013, 33(5):336–338.[翟振国,王 辰.美国新版《抗栓治疗与血栓预防指南》评析[J].*中国实用内科杂志*,2013,33(5):336–338.]
- [39] Ma J. Progress on tumor associated venous thrombosis prevention and treatment[M]//2013 clinical yearbook of tumor in China. Beijing: Peking Union Medical College press, 2014:1–20.[马 军.肿瘤相关静脉血栓预防治疗进展[M]//2013 中国肿瘤临床年鉴.北京:中国协和医科大学出版社,2014:1–20.]
- [40] Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2515–2519.
- [41] Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(15):1653–1661.
- [42] Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128(1):1–7.
- [43] Fraser DG, Moody AR, Davidson IR, et al. Deep venous thrombosis: diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial Mr venography versus conventional venography[J]. *Radiology*, 2003, 226(3):812–820.
- [44] Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study[J]. *Radiology*, 1993, 189(1):133–136.
- [45] Levine M, Kakkar AK. Catheter-associated thrombosis: thromboprophylaxis or not? [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18):4006–4008.
- [46] Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads—80 case reports[J]. *Chest*, 1997, 111(3):537–543.
- [47] Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism[J]. *Circulation*, 2004, 109(12 suppl 1):I15–I21.
- [48] Calvo-Romero JM, Lima-Rodríguez EM, Bureo-Dacal P, et al. Predictors of an intermediate ventilation/perfusion lung scan in patients with suspected acute pulmonary embolism[J]. *Eur J Emerg Med*, 2005, 12(3):129–131.
- [49] Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Blood*, 2005, 106(13):4027–4033.
- [50] Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(8):1693–1700.
- [51] 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.
- [52] Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(3):666–671.
- [53] Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 1988, 208(2):227–240.
- [54] Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13):975–980.
- [55] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2133–2142.
- [56] Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer[J]. *JAMA*, 2006, 296(21):2558–2560.
- [57] El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(6): 1031–1036.
- [58] Berqvist D, ENOXACAN study group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group[J]. *Br J Surg*, 1997, 84(8):1099–1103.
- [59] Debernardo RL, Perkins RB, Littell RD, et al. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) in women with gynecologic malignancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(5 Pt 1):1006–1011.
- [60] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl):188S–203S.
- [61] Bates SM, Weitz JL. Coagulation assays[J]. *Circulation*, 2005, 112(4):e53–e60.
- [62] Abdel-Razeq H. Fondaparinux: the new anticoagulants[J]. *Saudi Med J*, 2004, 25(8):983–990.
- [63] Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18):4057–4062.
- [64] Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(7):1094–1096.
- [65] Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(2):165–176.
- [66] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl):204S–233S.
- [67] Hans-Martin MB, Otten B, Mathijssen J, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy[J]. *Arch intern Med*, 2004, 164(2):190–194.
- [68] Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(9):1404–1408.

- [69] Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study) [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(8):1650-1653.
- [70] PREPIC study group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study [J]. *Circulation*, 2005, 112(3):416-422.
- [71] Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(7):409-415.
- [72] Chindemi PA, Klement P, Konecny F, et al. Biodistribution of covalent antithrombin-heparin complexes [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(4):629-636.
- [73] Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin [J]. *Blood*, 2005, 105(1):139-144.
- [74] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl):311S-337S.
- [75] Lubenow N, Eichler P, Lietz T, et al. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies [J]. *Blood*, 2004, 104(10):3072-3077.
- [76] Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(2):289-296.
- [77] Ma J. Recent advances in diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia after anticoagulant therapy for malignant tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 19(8):673-677.

(2015-09-25 收稿)

(2015-10-10 修回)

(编辑:郑莉)

• 读者 • 作者 • 编者 •

## Cancer Biology & Medicine 出版肿瘤纳米研究特刊

过去的 30 余年, 纳米技术推动了分子探针诊断, 肿瘤靶向治疗, 纳米粒子放疗以及药物释放等研究的快速发展, 为肿瘤的治疗带来了新的希望。为展示肿瘤纳米研究的现状和前沿进展, Cancer Biology & Medicine 特组织出版了一期特刊以飨国内外读者。

该特刊于 9 月 30 日在线与纸质同步出版, 中国科学院深圳先进技术研究院医药所纳米医疗技术研究中心蔡林涛教授为本期撰写了题为《肿瘤纳米技术新进展》的述评, 他总结回顾了纳米技术的发展历程以及促使其应用于临床的几个关键节点, 为读者阐释了这一关键技术临床、在肿瘤学领域的应用价值。美国波士顿大学的 Irina V. Smolina 教授等介绍了肿瘤细胞中 DNA 和蛋白质生物标志物的超敏检测, 来自伊朗的 Abbas Ali Imani Fooladi 教授综述了其学术团队所研究的基于 texosome 的药物释放系统及与之相关的肿瘤治疗领域新进展。上海交通大学崔大祥教授和天津工业大学潘杰教授的论著展示了将纳米粒子应用于肿瘤靶向成像的研究成果。

我们希望该特刊能引起读者对肿瘤纳米研究的兴趣与关注, 推动该领域的进一步发展, 最终惠及广大肿瘤患者。

本期全文详见期刊官方网站: <http://www.cancerbiomed.org/index.php/coct/issue/view/76>

——(Cancer Biology & Medicine 编辑部)