

低分子肝素在恶性肿瘤患者中的应用进展

王宇, 黄礼年*

蚌埠医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科, 安徽 蚌埠 233000

摘要:低分子肝素(LMWH)应用于恶性肿瘤患者的辅助治疗是近年来临床研究的热点。现有研究表明, LMWH可能在抑制血液高凝状态、血栓形成、肿瘤的生长和转移等方面具有潜在的优势。LMWH的部分抗肿瘤作用依赖于抗凝途径得以发挥, 在某种程度上又独立于抗凝作用。本文通过研究和分析现有的文献与资料, 介绍LMWH在恶性肿瘤患者中的抗血栓形成及抗肿瘤作用, 主要从LMWH阻断恶性肿瘤诱导的血液高凝状态、抑制恶性肿瘤组织血管生成、恶性肿瘤细胞的增殖及肿瘤的进展和转移等方面进行分析, 同时对LMWH的应用安全性及降低恶性肿瘤患者的病死率、延长患者的生存期等方面进行综合评价。

关键词:低分子肝素; 肿瘤; 静脉血栓形成; 生存期

中图分类号:R730 **文献标志码:**A **doi:**10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.02.06

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是由普通肝素经过物理、化学或酶解聚方法制备而成的一类分子量较低的肝素, 由广泛的、不同分子量的黏多糖组成。LMWH起效迅速, 可在手术、外伤方面被迅速地用于抗凝^[1]。LMWH除了具备基本的抗凝作用外, 还具有有效的抗炎及抗血管生成的作用, 近年来, 有部分研究表明, LMWH还具有潜在的抗肿瘤作用, 其有助于降低恶性肿瘤患者的病死率及延长其生存期^[2, 25-26, 31-32]。本文将对国内外的相关研究进行整理分析, 对LMWH在恶性肿瘤患者中的作用机制、应用进展及有效性和安全性作一综述。

1 LMWH在抗肿瘤患者血栓形成中的作用

恶性肿瘤的发生、发展、治疗与转归是一个复杂的过程, 恶性肿瘤患者发生静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的机制也较为复杂, 国外对结肠癌、肺癌、胃癌等恶性肿瘤的发病率和VTE的发生率进行动态研究发现, VTE不仅是恶性肿瘤患者死亡的独立危险因素, 也是导致恶性肿瘤患者死亡的第二大原因^[3-4]。

1.1 恶性肿瘤相关血栓形成

VTE包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。恶性肿瘤患者发生VTE的概率是普通人群的4~7倍, 在恶性肿瘤发生的初期, 患者发生VTE的风险更高^[5]。有研究表明, 血栓所致的恶性肿瘤患者死亡多发生在确诊为恶性肿瘤后的1年内^[6], 因此, VTE是恶性肿瘤患者最常见和最危险的并发症之一。

影响恶性肿瘤患者发生血栓的因素: ①肿瘤细胞可诱导单核-巨噬细胞释放组织因子, 且能够生成炎症因子从而诱导血管中组织因子的异常表达, 因此, 许多肿瘤细胞有一些反常的组织因子高

表达^[7], 而组织因子能够直接诱导凝血因子VII活化为VIIa, 导致外源性凝血途径被激活, 因此, 肿瘤细胞可以激活凝血系统, 一定程度上增加了血栓的发生风险; ②肿瘤细胞可以释放促炎症因子和促血管生成因子, 通过黏附分子直接与血管或血液细胞(例如内皮细胞、白细胞、血小板)相互作用, 促使血液呈现高凝状态^[8]; ③恶性肿瘤患者的凝血变异(例如因子V、凝血素、G20210), 或抗凝血酶、蛋白C、蛋白S的不足^[9], 均会增加VTE的发生风险; ④恶性肿瘤治疗方面的相关因素, 如手术、化疗、激素疗法等可在一定程度上加重凝血功能的异常^[9], 有研究指出, 行全身化疗的恶性肿瘤患者, 其VTE的发生风险比未行全身化疗的恶性肿瘤患者增加6~7倍^[10]; ⑤肿瘤类型、肿瘤发展阶段等也是影响VTE形成的因素。

对于发生静脉血栓的恶性肿瘤患者, 其某些指标也可以被提前预知, 例如D-二聚体水平、血小板、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)等。Lee等^[11]对46例发生静脉血栓的多发性骨髓瘤患者的D-二聚体水平(参考值<0.80 mg/ml)进行监测发现, 43例患者的D-二聚体水平升高, 中位D-二聚体水平为9.02 mg/ml, 范围为0.99~35.2 mg/ml; 3例患者的D-二聚体水平处于正常水平。在使用达肝素钠进行治疗后, 患者在1、2、3个月后的D-二聚体平均水平分别为(2.00±0.59) mg/L、(1.08±0.22) mg/L和(0.12±0.25) mg/L, 且其相应的临床症状也随之改善。另外, D-二聚体数据的改变可以作为一个替代指标对是否再次发生VTE进行预测。另外一个指标——血小板, 已被证实与肿瘤的生长、转移和血栓形成有关^[12-13]。Jensvoll等^[14]对2082例恶性肿瘤患者进行定期检查, 发现血小板

*通信作者(corresponding author), 邮箱:bbmchl@126.com

计数与恶性肿瘤患者发生静脉血栓的风险有关,血小板计数 $> 295\ 000/\mu\text{l}$ 的恶性肿瘤患者发生 VTE 的风险是血小板计数 $< 235\ 000/\mu\text{l}$ 恶性肿瘤患者的 2 倍 ($P=0.004$), 实验表明,罹患恶性肿瘤且伴有高血小板计数的患者发生 VTE 的风险更高。

1.2 LMWH 降低 VTE 发生率的作用

Sun 等^[15]对 180 例发生 PE 的肺癌患者进行研究,其中,63%(113/180)的肺癌患者为意外发现 PE (指内科医师未怀疑患者有 PE,但却在常规的 CT 检查中发现有 PE),而在意外发现 PE 的肺癌患者中,有 55%(62/113)的患者未接受 LMWH 抗凝治疗,其死亡时间早于那些接受 LMWH 抗凝治疗的患者。Menapace 等^[16]对 135 例胰腺癌患者进行观察研究发现,抗凝可有效地降低胰腺癌患者静脉血栓事件的发生率;同时,在对患者年龄、性别等进行多变量分析中发现,静脉血栓的形成与患者的死亡率有很大关系,抗凝药物可以使 PE、DVT 发生风险降低 70% ($P=0.009$)。

LWMH 对于不同类型的恶性肿瘤以及在恶性肿瘤进展的不同阶段可能有着不同的作用。Haas 等^[17]进行了相关研究,乳腺癌组为 351 例转移性乳腺癌患者,肺癌组为 532 例 III/IV 期肺非小细胞癌患者;两组均分为试验组和安慰剂组,对试验组患者给予舍托肝素钠,对安慰剂组患者给予相同剂量的安慰剂。乳腺癌组中,试验组患者 VTE 的发生率为 4.0%(7/174),安慰剂组患者 VTE 的发生率为 4.0%(7/177),两组比较,差异无统计学意义 ($P=1.000$)。肺癌组中,试验组患者 VTE 的发生率为 4.5%(12/268),安慰剂组患者 VTE 的发生率为 8.3%(22/264),两组比较,差异无统计学意义 ($P=0.078$);但若分开比较,对于 III 期肺非小细胞癌患者,试验组和安慰剂组患者 VTE 的发生率分别为 5.7%(7/124)和 6.4%(8/125),两组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而对于 IV 期肺非小细胞癌患者,试验组与安慰剂组患者 VTE 的发生率分别为 3.5%(5/144)和 10.1%(14/139),两组比较,差异有统计学意义 ($P=0.032$)。由此得出,舍托肝素钠在转移性乳腺癌患者及 III 期肺非小细胞癌患者中,其预防静脉血栓的作用虽未见明显效果,但在 IV 期肺非小细胞癌患者中,其抗血栓作用较为明显。

2 LMWH 的抗肿瘤作用

2.1 LMWH 抗肿瘤组织血管生成的作用

肿瘤血管生成是恶性肿瘤进展的关键步骤,已成为恶性肿瘤患者临床治疗的重要研究目标。目前认为,使用抗血管生成药物可以在早期中断肿瘤细胞的血管生成,但是多数恶性肿瘤在发现时已达晚期,此时再使用抗血管生成相关的药物,则效果不佳^[18]。肿瘤细胞本身会分泌一些化学物质,

最常见的是细胞因子,包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、组织因子 (tissue factor, TF) 和白细胞介素-8 等,细胞因子可与高度表达的肿瘤细胞受体相互作用,从而促进和启动新血管的形成^[19]。

LWMH 对来自于血管内皮的组织因子通道抑制剂 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 起作用,从而抑制 TF 信号,可能会抑制肿瘤的生长。国内学者研究发现,对体外肿瘤以及小鼠黑色素瘤模型进行实验,主要应用 LMWH 结合乌索酸 (LWMH-ursolic acid, LWMH-UA), UA 通过氨基与 LWMH 结合,研究结果显示, LWMH-UA 是两性分子,疏水的 UA 可以降低 LWMH 的出血风险,而且 LWMH-UA 可能通过对 VEGF 的中和作用产生体内和体外的抗血管生成作用,因此,可以延缓肿瘤细胞的生长^[20]。

国内学者通过对 VEGF、微血管密度 (microvessel density, MVD) 与非小细胞肺癌预后的关系进行研究,实体肿瘤的发生、发展、侵袭与转移需要持续的新生血管,VEGF 是促血管活性因子,与受体结合后,会导致血管内皮细胞分裂增殖、迁移,促进肿瘤新生血管形成。此项研究显示 VEGF 阳性表达,肿瘤组织中的 MVD 明显增加,两者存在显著正相关,提示 VEGF 是促进非小细胞肺癌肿瘤血管形成的重要因子^[21]。

Kim 等^[22]进行了一项研究,其让小鼠肺癌模型口服 LWMH 共轭产物 LHTD4 (LMWH 和牛磺胆酸以 1:4 的摩尔比例化学结合而成),然后对模型进行组织学分析,结果发现, LHTD4 可诱导 VEGF 和 bFGF 生成减少 67.3% 和 77.2%,且观察到 VEGF 和 bFGF 被终止受体磷酸化,同时,血管内皮细胞生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 及成纤维细胞生长因子受体-1 (fibroblast growth factor receptor-1, FGFR-1) 也被 LHTD4 抑制。因此, LHTD4 可抑制 VEGF 和 bFGF 的活性,复原内皮细胞,从而对肿瘤组织血管生成产生抑制作用。

2.2 LMWH 抗肿瘤细胞生长及增殖的作用

有文献指出, LWMH 具有潜在的抗肿瘤细胞生长的作用,通过干扰原癌基因、活化的蛋白激酶 C、增殖蛋白激酶磷酸化等发挥作用。国外一项研究表明 LWMH 通过抑制肿瘤细胞生长周期 G₁ 阶段和肿瘤细胞增殖可能发挥其抗肿瘤作用。国内有学者对此进行了一项实验研究,在裸鼠体内建立肺癌模型,分为对照组、化疗组、达肝素钠组和联合组 (顺铂联合达肝素钠),最后对不同组裸鼠瘤体中 VEGF、VEGFR 的表达水平进行观察,肿瘤细

胞本身会分泌 VEGF, 研究发现, 达肝素钠可以抑制肿瘤细胞表面 VEGF 的表达, 再通过其自分泌途径抑制肿瘤细胞的增殖^[23]。

2.3 LWMH 的抗肿瘤转移作用

LWMH 的抗肿瘤转移属性可能与其抗凝作用有关, 有研究指出, 肿瘤细胞诱导组织因子高表达从而促进凝血功能, 而组织因子又具有促进肿瘤的生长、转移及新生血管形成的作用^[7, 24]。另外, 肿瘤细胞可能会通过促凝血分子(蛋白酶)激活凝血途径, 导致丝氨酸蛋白酶 VIIa、凝血因子 Xa 和凝血酶激活, 这些蛋白酶作用于蛋白酶激动受体, 改变基因表达, 从而调节肿瘤细胞的生长、侵袭、转移和血管生成^[25]。Gamperl 等^[26]通过对肿瘤细胞株进行研究, 发现高浓度的细胞外囊泡有利于激活凝血系统和细胞信号通路(例如 PAR/ERK 通路), 从而促进炎症相关疾病的进展以及肿瘤的转移; 而亭扎肝素可诱导肿瘤细胞释放 TFPI, 通过重组 TFPI 抑制细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)诱导的肿瘤细胞转移途径^[27], 从而抑制肿瘤细胞的转移侵犯^[28]。

LWMH 的抗肿瘤转移作用还与多种机制有关, Ziarek 等^[29]认为乳腺肿瘤细胞转移和扩散至其他器官是在肝素寡糖抑制趋化因子配体 12(chemokine C-X-C motif ligand 12, CXCL12)及其受体肝素寡糖抑制趋化因子受体 4(chemokine C-X-C motif receptor 4, CXCR4)的指导下进行的, 因此具有直接的趋化性和侵入性, 而 LWMH 可以通过一系列的化学反应与 CXCL12 结合, 阻止 CXCL12 及 CXCR4 的表达, 通过调节 CXCL12/CXCR4 信号通路抑制肿瘤的转移。Alam 等^[30]通过对乳腺癌小鼠模型进行研究, 发现 LHTD4 可通过抑制 TGF- β 1 和 CXCL12 的生成从而抑制乳腺肿瘤细胞的转移。国内学者对植入宫颈肿瘤细胞及乳腺肿瘤细胞的裸鼠进行研究指出, LWMH 可能具有优先抑制目标区域淋巴结转移的作用, 可能是通过以下机制: ①LWMH 作为一个负电荷和亲水性多聚糖能够附着在带正电荷纳米脂质体上, 经 LWMH 改良的纳米脂质体进入淋巴循环, 其亲水表层可提高转移性淋巴结的吸收, 延缓转移; ②在已经转移的淋巴结中, LWMH 可以绑定肿瘤细胞分泌的低分子肝素酶(LMWHEP-heparanase, HPA), 从而增加已发生转移的淋巴结的滞留和吸收, 同时, 可增强细胞吞噬目标肿瘤细胞的作用^[28]。

另外, 肿瘤的侵入和转移也依赖于特定的蛋白水解酶, 乙酰肝素酶是一种糖类内切酶, 这种酶可以裂解硫酸乙酰肝素, 参与肿瘤侵入和转移过程中的细胞外基质的降解和重塑^[31]。LWMH 具有抗转移的属性, 也可能通过选择性抑制, 包括肿瘤血管生成、内皮黏附、肿瘤细胞种植的抑制以及抑制

组织因子纤溶酶原^[32]。

总之, LWMH 可能通过多种机制发挥抗肿瘤效应, 美国国立综合恶性肿瘤网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指导方针^[33]推荐, 在恶性肿瘤患者或长期存在肿瘤高危因素的患者中, 抗凝药物应该长期使用。

3 LWMH 对降低恶性肿瘤患者病死率及延长患者生存期的作用

LWMH 能够有效降低 VTE 的发生率, 因而有望降低恶性肿瘤患者因静脉血栓导致的病死率, 并延长患者的生存期。许多学者对此进行了研究。Sorensen 等^[34]比较有静脉血栓形成和无静脉血栓形成的恶性肿瘤患者 1 年生存率的高低: 有静脉血栓形成的恶性肿瘤患者, 其 1 年生存率为 12%, 而无静脉血栓形成的恶性肿瘤患者 1 年生存率为 36%, 二者比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。Akl 等^[35]进行的实验也指出, 应用 LWMH 相对于普通肝素可以减少因静脉血栓形成导致的恶性肿瘤患者死亡率; 因此, 在有静脉血栓形成的恶性肿瘤患者中应用 LWMH, 可能会降低恶性肿瘤患者因静脉血栓导致的死亡率。

Macbeth 等^[36]也进行了一项研究, 将 2202 例肺癌患者随机分配到 LWMH 组及非 LWMH 组, 两组患者均给予标准的抗肿瘤治疗, LWMH 组及非 LWMH 组患者的 1 年生存率分别为 41.3% 和 42.5%, 两组比较, 差异无统计学意义($P=0.814$); 调整了性别、年龄和肿瘤发展阶段等分层因素, 也未影响结果($P=0.66$)。对 54 例患者进行死后尸检, LWMH 组和非 LWMH 组分别有 23.3%(7/30) 和 29.2%(7/24) 的死亡患者有 DVT 及 PE 形成, 故认为没有证据表明 LWMH 组患者在提高生存率及预防血栓方面较非 LWMH 组有明显优势。

Kakkar 等^[37]进行了一项前瞻性试验, 将 385 例晚期恶性肿瘤患者分为达肝素钠组和安慰剂组, 两组患者均给予常规治疗, 并分别给予达肝素钠或安慰剂治疗 1 年, 对患者的治疗及预后进行研究, 数据分析显示, 达肝素钠组和安慰剂组患者的 1 年生存率分别为 46% 和 41%($P=0.19$); 但对于存活超过 17 个月且有良好预后的这一亚组患者中, 达肝素钠组患者的 2 年和 3 年生存率均高于安慰剂组(78% vs 55%; 60% vs 36%, $P=0.03$)。结果表明, 应用达肝素钠并没有明显改善晚期恶性肿瘤患者的 1 年生存率, 但对于有良好预后且生存期超过 17 个月的这组患者, 达肝素钠可能通过抗凝及肿瘤生物学方面的途径提高患者的生存率, 具体途径还需要更进一步的研究。

现今美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)、美国国家综合恶性肿瘤网络

(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)均推荐将LWMH作为单一疗法在恶性肿瘤合并静脉血栓形成的患者中使用3~6个月^[33,38]。

4 LWMH在恶性肿瘤患者中应用的安全性分析

LWMH作为抗凝药物,可能会引起凝血功能异常、血小板降低等不良反应,从而导致出血的风险,同时,恶性肿瘤本身也可能会增加抗凝过程中的出血风险^[16]。根据国际血栓形成与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)的标准^[39],严重出血事件主要被定义为:①血红蛋白减少 $>2\text{ g/dl}$,并且在24 h内出现临床症状;②发生在一个关键部位的出血,包括眼内出血、脊髓/硬膜外出血、颅内出血、腹膜后出血或心包内出血;③通过输入2个单位或更多的红细胞;④出血导致死亡。轻微出血事件被定义为临床症状没有达到严重出血的标准。

Francis等^[40]进行了一项前瞻性研究,评估长期应用LWMH导致出血的风险,研究中对334例近期诊断为恶性肿瘤且伴有VTE的患者给予为期12个月的皮下注射达肝素钠,分别在第1、2~6、7~12个月对患者是否有出血症状进行评估。最终发生严重出血事件的总概率为10.2%(34/334),前6个月发生严重出血事件的概率为1.7%(26/1571),第1、2~6、7~12个月发生严重出血事件的概率分别为3.6%(12/334)、1.1%(14/1237)及0.7%(8/1086),由此可发现,应用达肝素钠发生严重出血事件主要发生在第1个月,长期使用并未增加严重出血事件的

发生率。

Agnelli等^[41]进行了一项随机双盲对照试验,评价了接受化疗的晚期恶性肿瘤患者使用那曲肝素导致出血的风险,研究选取了1150例晚期恶性肿瘤患者,包括肺癌、乳腺癌及脑癌等恶性肿瘤,将患者随机分为试验组(接受那曲肝素治疗)和对照组(接受安慰剂治疗);皮下注射时间长达4个月。试验组出现血栓栓塞患者15例(1.9%),低于对照组的15例(3.9%),差异有统计学意义($P=0.02$)。而试验组中有5例(0.6%)患者发生严重出血事件,对照组中无患者出现严重出血事件,两组比较,差异无统计学意义($P=0.18$);试验组中有57例(7.3%)患者发生轻微出血事件,对照组中有30例(7.8%)患者发生轻微出血事件,对于出血不良反应的发生,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果表明,那曲肝素可降低晚期恶性肿瘤化疗患者VTE的发生率,且出血风险增加不明显。

5 小结与展望

近些年的研究报道,仅知道LWMH可能同时具有抗肿瘤血管生成、抗肿瘤细胞增殖以及抑制肿瘤转移等作用,因在临床应用LWMH,个体差异较大,年龄、性别、医疗及生活环境等均能影响实验室结果,而其是否真正具有抗肿瘤作用及具体的抗肿瘤作用机制,目前国内外研究尚无统一说法,需要更加严谨的研究环境。而LWMH有助于预防静脉血栓形成,未来LWMH可能将普遍应用于恶性肿瘤患者,并作为常规治疗,改善患者预后,其未知的抗肿瘤作用也将在今后的进一步研究中得到证实,为肿瘤患者提供更多的临床获益。

参 考 文 献

- [1] Kearon C, Akl EA, Comerota A, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e419S-e496S.
- [2] Chalkiadaki G, Nikitovic D, Katonis P, et al. Low molecular weight heparin inhibits melanoma cell adhesion and migration through a PKCa/JNK signaling pathway inducing actin cytoskeleton changes[J]. Cancer Letters, 2011, 312(2): 235-244.
- [3] Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1): 81-91.
- [4] Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants[J]. Thromb Res, 2015, 135(5): 777-781.
- [5] Paolo P, Anna F, Andrea P. Cancer and venous thromboembolism[J]. Lancet Oncology, 2005, 6(6): 401-410.
- [6] Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors[J]. Cancer Invest, 2009, 27 Suppl 1: 63-74.
- [7] Donati MB, Lorenzet R. Thrombosis and cancer: 40 years of research[J]. Thromb Res, 2012, 129(3): 348-352.
- [8] Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis[J]. Br J Cancer, 2010, 102 Suppl 1: S2-9.
- [9] Pabinger I, Ay C, Dunkler D, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients - results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS)[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(1): 17-22.
- [10] Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States[J]. Cancer, 2013, 119(3): 648-655.
- [11] Lee SE, Jeon YW, Yoon JH, et al. Clinical outcomes of venous thromboembolism with dalteparin therapy in multiple myeloma patients[J]. Thromb Res, 2015, 136(5): 974-979.
- [12] Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis[J]. Semin Oncol, 2014, 41(3):

- 302-310.
- [13] Riedl J, Pabinger I, Ay C. Platelets in cancer and thrombosis[J]. *Hämostaseologie*, 2014, 34 (1): 54-62.
- [14] Jensvoll H, Blix K, Brækkan SK, et al. Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromsø Study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92011.
- [15] Sun JM, Kim TS, Lee J, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy[J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(3): 330-336.
- [16] Menapace LA, Peterson DR, Berry A, et al. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(2): 371-378.
- [17] Haas SK, Freund M, Heigener D, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(2): 159-165.
- [18] Albin A, Tosetti F, Li VW, et al. Cancer prevention by targeting angiogenesis[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(9): 498.
- [19] Alam F, Chung SW, Hwang SR, et al. Preliminary safety evaluation of a taurocholate-conjugated low-molecular-weight heparin derivative (LHT7): a potent angiogenesis inhibitor[J]. *J Appl Toxicol*, 2015, 35(1): 104-115.
- [20] Cheng W, Dahmani FZ, Zhang J, et al. Anti-angiogenic activity and antitumor efficacy of amphiphilic twin drug from ursolic acid and low molecular weight heparin[J]. *Nanotechnology*, 2017, 28(7): 075102.
- [21] 黄礼年, 陈余清, 承泽农, 等. 血管内皮生长因子和微血管密度与非小细胞肺癌预后的关系[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(13): 2065-2067.
- [22] Kim JY, Al-Hilal TA, Chung SW, et al. Antiangiogenic and anticancer effect of an orally active low molecular weight heparin conjugates and its application to lung cancer chemoprevention[J]. *J Control Release*, 2015, 199: 122-131.
- [23] 芮艳. 达肝素钠对人肺腺肿瘤细胞荷瘤鼠的肿瘤生长转移抑制的实验研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2014.
- [24] Versteeg HH, Schaffner F, Kerver M, et al. Inhibition of tissue factor signaling suppresses tumor growth[J]. *Blood*, 2008, 111(1): 190-199.
- [25] Sampson MT, Kakkar AK. Coagulation proteases and human cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, 30(2): 201.
- [26] Gamperl H, Plattfaut C, Freund A, et al. Extracellular vesicles from malignant effusions induce tumor cell migration: inhibitory effect of LMWH tinzaparin[J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(10): 1050-1061.
- [27] Kalra H, Drummen GP, Mathivanan S. Focus on Extracellular Vesicles: Introducing the Next Small Big Thing[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 170.
- [28] Ye T, Jiang X, Li J, et al. Low molecular weight heparin mediating targeting of lymph node metastasis based on nanoliposome and enzyme-substrate interaction[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 122: 26-38.
- [29] Ziarek JJ, Veldkamp CT, Zhang F, et al. Heparin oligosaccharides inhibit chemokine (CXC motif) ligand 12 (CXCL12) cardioprotection by binding orthogonal to the dimerization interface, promoting oligomerization, and competing with the chemokine (CXC motif) receptor 4 (CXCR4) N terminus[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(1): 737-746.
- [30] Alam F, Al-Hilal TA, Park J, et al. Multi-stage inhibition in breast cancer metastasis by orally active triple conjugate, LHTD4 (low molecular weight heparin-taurocholate-tetrameric deoxycholate)[J]. *Biomaterials*, 2016, 86: 56-67.
- [31] Vlodaysky I, Ilan N, Nadir Y, et al. Heparanase, heparin and the coagulation system in cancer progression[J]. *Thromb Res*, 2007, 120 Suppl 2: S112-120.
- [32] Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer[J]. *John Wiley & Sons, Ltd*, 2014, 12(12): CD006652.
- [33] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease(2016.V1) [S]. 2016: VTE-A 2 OF 3. (2016-07-22). http://www.medscape.com/guideline/show_article.do?id=61dc71c0012a849d
- [34] Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(25): 1846-1850.
- [35] Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 113(7): 1685-1694.
- [36] Macbeth F, Noble S, Evans J, et al. Randomized phase iii trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: pragmatic trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5): 488-494.
- [37] Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS) [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(10): 1944-1948.
- [38] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive Summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): 7S-47S.
- [39] Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(4): 692-694.
- [40] Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(6): 1028-1035.
- [41] 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.

(收稿日期: 2017-07-04)