

## ● 综 述 ●

## 恶性肿瘤相关性静脉血栓的药物防治进展

杨名宇<sup>1,2</sup>, 尹桃<sup>\*</sup>, 张馨引<sup>1,3</sup>, 李湘平<sup>1</sup>( <sup>1</sup>中南大学湘雅医院药剂科, 湖南长沙, 410008; <sup>2</sup>湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南长沙, 410013; <sup>3</sup>重庆医科大学, 重庆, 400016 )

**摘要:** 静脉血栓栓塞(VTE)是恶性肿瘤患者的常见并发症,可导致患者死亡率增加。VTE的发病机制与肿瘤细胞表达各种促凝物质引起的高凝状态和化学治疗导致的血管内皮损伤有关。在明确其发病机制的基础上给予针对性预防和治理措施,对降低肿瘤患者的VTE发生率及死亡率具有重要意义。抗凝药物、溶栓药物以及祛聚治疗药物是目前临床应用较多的防治恶性肿瘤相关性VTE的药物。本文在查阅大量文献的基础上,对恶性肿瘤并发VTE的药物治疗和预防进展作一综述。

**关键词:** 静脉血栓; 恶性肿瘤; 抗凝治疗

**中图分类号:** R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-1264(2017)02-0140-06

**doi:** 10.3969/j.issn.2095-1264.2017.02.03

## Prophylaxis and Treatment Progress of Cancer-associated Venous Thromboembolism

YANG Mingyu<sup>1,2</sup>, YIN Tao<sup>\*</sup>, ZHANG Xinyin<sup>1,3</sup>, LI Xiangping<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, 410008, China; <sup>2</sup> Hunan Cancer Hospital / the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China; <sup>3</sup> Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

**Abstract:** Venous thromboembolism (VTE) is one of the major complications in patients with malignant tumor. It could increase the mortality risk of malignant tumor patients. Hypercoagulability, stasis and vessel wall injury, which are associated with cancer or chemotherapy, are the mechanisms of VTE. Prophylaxis and treatment measures based on a clear understanding of the mechanisms of VTE are of great significance in decreasing the incidence of VTE and death rate of patients with cancer. Anticoagulants, thrombolytics and antiplatelet drugs are widely used in preventing and treating cancer-associated VTE. Based on a large number of related clinical reports and articles, this article is aimed at summarizing the progress of prophylaxis and treatment in patients with cancer.

**Key words:** Venous thromboembolism; Cancer; Anticoagulant therapy

### 前言

静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE)是恶性肿瘤患者常见的并发症,包括深静脉血栓形成(Deep venous thrombosis, DVT)和肺动脉栓塞(Pulmonary embolism, PE)。恶性肿瘤患者并发血栓的相关报道最早见于19世纪末期,提出恶性肿瘤患者并发血栓是血液系统继发的特殊变化,表现为自发性血管内凝血<sup>[1]</sup>。研究显示,VTE在恶性肿

瘤患者中的发生率约为4%~20%,是恶性肿瘤患者最常见的严重并发症之一<sup>[2]</sup>。国外学者研究发现,超过一半的恶性肿瘤患者体内均伴有不同程度的血栓形成<sup>[3]</sup>。目前普遍认为,VTE使肿瘤患者的治疗复杂化,并成为除肿瘤本身之外导致肿瘤患者死亡的重要因素<sup>[4]</sup>。因此,如何采取有效的方法预防和治理VTE是目前临床研究的重点和热点之一,也是降低恶性肿瘤患者死亡率、改善预后的有效手段。本文分析了恶性肿瘤患者发生VTE的病因,并

作者简介:杨名宇,硕士研究生。研究方向:临床药学,E-mail:850818874@qq.com。

\*通信作者:尹桃,女,主任药师,教授,硕士研究生导师,研究方向:临床合理用药、药品不良反应监测、药物流行病学,E-mail:simon863@vip.sina.com。

结合国内外相关文献对恶性肿瘤并发 VTE 的药物治疗和预防进行综合阐述。

## 1 恶性肿瘤并发 VTE 的机制

恶性肿瘤患者并发 VTE 的机制较为复杂,肿瘤细胞释放各种促凝物质,激活血小板和与其他组织细胞的相互作用都是引起肿瘤患者发生 VTE 的重要原因。

**1.1 血液高凝状态** 研究显示,肿瘤细胞可以产生促凝物质(癌促凝血质和组织因子)和细胞因子,同时还可与血小板、单核-巨噬细胞相互作用,激活患者的凝血系统和纤溶系统,导致高凝状态的出现<sup>[5]</sup>。肿瘤细胞与单核-巨噬细胞相互作用可释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)TNF- $\alpha$ 和白细胞介素(interleukin, IL)IL-1 $\beta$ ,使细胞组织因子表达增加;此外,肿瘤细胞与单核-巨噬细胞相互作用后释放的细胞因子能够造成内皮损伤,从而使凝血酶原活性和血小板活性增强,导致血栓形成;肿瘤细胞还可释放使血管内皮细胞间隙增大的血管内皮生长因子与血管通透因子,从而使血管内皮细胞表达的组织因子水平增加<sup>[6]</sup>。

**1.2 血管壁损伤** 血管壁损伤是肿瘤患者常见的病理表现。研究显示,肿瘤细胞呈内陷型生长、化疗药物、机体缺氧等都会损伤血管壁或血管内皮细胞。除此之外,在肿瘤的治疗过程中,肿块压迫、静脉导管植入、手术以及介入治疗器械对血管壁都可能造成直接损伤。也有研究指出,肿瘤细胞可分泌一种血管通透因子,使微血管通透性增加,从而出现血管损伤<sup>[7]</sup>。

**1.3 血流改变** 恶性肿瘤患者由于长期卧床、活动减少以及肿块压迫血管等因素导致血流淤滞、黏度增加,血流速度减慢。血流速度减慢最直接的影响就是红细胞和血小板与血管内皮之间的接触时间延长,导致凝血因子局部聚积而不利于清除,凝血因子长时间聚积活化导致内皮缺氧受损,从而导致血栓的发生。

**1.4 抗凝和纤溶活性降低** 肿瘤患者体内与抗凝相关的蛋白表达水平明显下降导致患者抗凝功能减弱,这些蛋白包括抗凝血酶 III、蛋白质 C 以及蛋白质 S 等。此外,恶性肿瘤细胞还产生纤溶酶原

激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),使纤溶系统活性受到抑制,干扰血栓的溶解过程,造成纤维蛋白原升高<sup>[8]</sup>。据文献报道,肺癌、膀胱癌以及结肠癌患者肿瘤细胞中都检测到了较高浓度的纤溶物质<sup>[9]</sup>。

## 2 肿瘤相关性 VTE 的药物治疗

**2.1 抗凝治疗** 美国国立综合肿瘤网络(National Committee on Computer Network, NCCN)建议恶性肿瘤患者在接受抗凝治疗之前需要对其抗凝治疗风险和获益进行评估,在没有抗凝禁忌的情况下应接受抗凝治疗。NCCN 指南推荐用于治疗 VTE 急性期的抗凝药物主要包括低分子肝素、普通肝素和磺达肝癸钠,用于长期治疗的抗凝药物为低分子肝素和华法林。

### 2.1.1 普通肝素(Unfractionated Heparin, UFH)

研究表明,UFH 能够通过增强动脉血栓堵塞活性而抑制凝血酶、Xa 因子以及其他凝血因子的活性<sup>[10]</sup>。UFH 静脉注射给药用于治疗 VTE,皮下注射给药用于预防 VTE。有研究指出,低剂量肝素(Low dose unfractionated heparin, LDUH)给药(5000 U, 3 次/d, 每 8 h 给药 1 次)预防深静脉血栓(DVT)效果明显,推荐用于预防肿瘤患者 VTE 的发生<sup>[11]</sup>。UFH 治疗 VTE 的建议给药方案为 80 U $\cdot$ kg<sup>-1</sup>, 静脉推注,然后以 18 U $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>的剂量进行滴注。但需要指出的是,UFH 进行静脉滴注前,需要检测患者的凝血功能,同时肝素诱导的血小板减少(Heparin induced thrombocytopenia, HIT)患者禁止使用 UFH,有 HIT 病史的患者也要慎重使用 UFH,最佳的替代选择是给予磺达肝癸钠或者直接凝血酶抑制剂治疗。

### 2.1.2 低分子肝素(Low molecular weight heparin, LMWH)

美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)以及 NCCN 指南都推荐肿瘤患者合并 VTE 急性期治疗首选 LMWH 治疗 5~7 d; 长期抗凝治疗也首选 LMWH,至少治疗 6 个月;对于发生转移或接受化疗的活跃期肿瘤患者,在抗凝 6 个月后会继续抗凝治疗。一项随机对照试验的 Meta 分析结果表明,与 UFH 相比,疗程为 3 个月的 LMWH 治疗在不增加出血风险的情况下可显著降低肿瘤患者病死率<sup>[12]</sup>。另外,LMWH 除抗凝作用

外亦具有直接抗肿瘤作用,包括抑制血管生成、抑制凝血酶、免疫调节和诱导凋亡等<sup>[13]</sup>。LMWH 包括依诺肝素、亭扎肝素和达肝素钠。依诺肝素通常用于肿瘤患者 VTE 的预防以及急性期治疗,亭扎肝素仅用于 VTE 急性期治疗,达肝素钠则用于预防 VTE 以及确诊并有症状的恶性肿瘤合并 VTE 的长期治疗<sup>[14]</sup>。值得注意的是,LMWH 应用于 VTE 的维持治疗或长期抗凝治疗时需要根据患者的实际情况适当减少剂量,且对低体重患者、老年患者以及肾功能不全患者需慎重用药。对于有 HIT 等禁忌症的患者不宜应用 LMWH,可使用 Xa 因子抑制剂磺达肝癸钠或者直接凝血酶抑制剂进行治疗<sup>[15]</sup>。

**2.1.3 华法林** 华法林是恶性肿瘤患者合并 VTE 长期治疗的选择方案之一。研究显示,华法林能够抑制肝脏生成活化型维生素 K 依赖性凝血因子,这些凝血因子包括 II 因子、VII 因子、IX 因子、X 因子、内源性抗凝血蛋白、蛋白 C 以及蛋白 S 等<sup>[16]</sup>。华法林用于长期抗凝治疗,起始用药时常与 LMWH、UFH 联合给药,联合用药时间一般至少持续 5 d,直到 INR 达到 2 或更高。从联合给药到华法林单独给药的治疗过程中需要严密测定患者 INR (每周至少 2 次),直至患者进行华法林单独治疗。华法林的优点在于可以口服、肾功能不全患者也可应用,但也有文献报道华法林会加重肝功能不全患者肝损伤<sup>[17]</sup>;不足之处在于其有效性不如 LMWH,有更高的复发率,且食物与药物相互作用多,需要监测 INR 值。有研究表明,服用华法林维持治疗的肿瘤患者与非肿瘤患者相比,其血栓复发风险增加了 3 倍,出血风险增加了 3~6 倍<sup>[18]</sup>。

**2.1.4 Xa 因子抑制剂** Xa 因子抑制剂类药物包括磺达肝癸钠、利伐沙班、阿哌沙班等,在肿瘤患者中推荐使用磺达肝癸钠,可用于肿瘤患者 VTE 的预防和急性期治疗。磺达肝癸钠与抗凝血酶结合可以使其抑制因子 Xa 的速率增加 300 倍左右,同时抗凝血酶对凝血酶的抑制不受影响<sup>[19]</sup>。在目前的临床应用中,磺达肝癸钠可用于髋/膝部手术以及腹部手术预防性抗凝治疗,同时也可以与华法林联合用于治疗 VTE<sup>[20]</sup>。磺达肝癸钠对于严重肾功能不全、体重较轻的患者以及年龄 75 岁以上的患者不推荐使用。在阿哌沙班与 LMWH、华法林序贯治疗

的对比研究中发现,经阿哌沙班治疗后的肿瘤患者 VTE 复发率和出血发生率均低于后者,且其在延续治疗中也有良好的效果,提示其在肿瘤 VTE 患者中具有临床应用价值<sup>[21,22]</sup>;一项对利伐沙班应用于肿瘤患者的研究也显示其与依诺肝素的治疗作用无显著差异<sup>[23]</sup>。这些药物在肿瘤患者中应用的研究还很缺乏,有待于进一步的研究和验证。

**2.1.5 直接凝血酶抑制剂** 直接凝血酶抑制剂是 NCCN 推荐用于治疗 HIT 的首选方案,常用药物包括阿加曲班、来匹卢定以及比伐卢定等<sup>[24]</sup>。目前临床广泛认同阿加曲班、来匹卢定不宜用于肝、肾功能不全患者,而关于比伐卢定的临床应用禁忌尚缺乏充分的数据支撑。NCCN 也建议达比加群酯不用于肿瘤患者和 HIT 患者的治疗,地西卢定不用于 HIT 的治疗。

**2.2 溶栓治疗** 溶栓治疗常使用的药物主要是酶类溶血栓药物,通常为全身或者局部给药。酶类溶血栓药物可激活内源性纤维蛋白溶解系统,促使体内纤溶酶原向纤溶酶转变。纤溶酶对纤维蛋白具有较强的水解作用,可降解纤维蛋白凝块、纤维蛋白原以及前凝血因子 V 和 VIII,最终将新鲜血栓溶解。目前临床上常用的酶溶类血栓药物主要有尿激酶、组织型纤溶酶原激活剂以及巴曲酶等,这些药物经临床证实效果明显,且抗原性低、较少出现不良反应<sup>[25]</sup>。对于 VTE 症状较轻的患者,仅需进行抗凝治疗,无需联合溶栓治疗;但当肿瘤患者发生肺栓塞危险评分为高危时,应进行溶栓治疗。

**2.3 祛聚治疗** 祛聚治疗是抗凝治疗的另一种辅助方法,主要包括一类抗血小板聚集药物(阿司匹林、双嘧达莫等)、血浆代用品(低分子右旋糖酐)和中药制剂(丹参、银杏等)。这些药物可以起到阻止血小板聚集、扩充血容量的作用,进而稀释血液、改善血液黏度以及微循环状态<sup>[26]</sup>。有研究指出,阿司匹林等抗血小板聚集药物适用于动脉血栓的治疗,对于静脉血栓效果不佳,甚至可能增加大出血事件的发生率<sup>[27]</sup>。因此不推荐阿司匹林用于肿瘤患者静脉血栓栓塞的预防,尤其是单独使用阿司匹林。

### 3 肿瘤相关性 VTE 的风险预测及预防

研究表明,对于可能发生 VTE 的肿瘤患者,预

防性给予抗凝治疗可有效降低 VTE 的发生率,并提高抗凝治疗的有效性和安全性<sup>[28]</sup>。美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)指南也指出,存在 VTE 危险因素的恶性肿瘤患者建议给予 LMWH 或者低剂量 UFH 预防血栓发生,对于没有 VTE 危险因素的恶性肿瘤患者可不给予预防血栓治疗<sup>[29]</sup>。恶性肿瘤患者可分为住院患者、围手术期患者及门诊患者,其发生 VTE 的风险程度不同,针对不同患者的 VTE 预防抗凝治疗具有重要意义。

**3.1 住院肿瘤患者** 对恶性肿瘤住院患者进行预防性抗凝治疗是医学界的共识。ASCO 建议对住院肿瘤患者进行 VTE 风险评估<sup>[30]</sup>,对于 VTE 高危患者或者活动量较少的恶性肿瘤患者,住院期间均应该给予预防性抗凝治疗。一项针对危急重症患者的研究结果显示,预防性给予患者 LMWH 或者磺达肝癸钠可明显降低 VTE 的发生率<sup>[31]</sup>。但目前,在有 VTE 发生风险的手术和内科患者中,接受抗凝治疗的不足 60% 和 40%。在一个 80% 为肿瘤患者的大型医疗中心系统中,通过计算机输入预防性抗凝治疗的命令,结果显示 VTE 发生风险显著降低<sup>[32]</sup>。以上研究说明对住院恶性肿瘤患者给予预防性抗凝治疗的有效性和必要性。

**3.2 围手术期肿瘤患者** 手术治疗的恶性肿瘤患者是 VTE 发生的高危人群,且手术治疗出院后一段时间内,VTE 仍然具有较高的发生风险。一项回顾性研究显示,接受手术治疗的恶性肿瘤患者中,术后 3 周发生 VTE 的患者约占 40%,由致死性 PE 导致死亡的患者约占 50%<sup>[33]</sup>。预防性抗凝治疗对恶性肿瘤手术患者有益已经获得广泛共识,目前研究的重点在于手术抗凝治疗的持续时间。有研究表明,手术后接受 10 d 抗凝治疗的恶性肿瘤患者 VTE 发生率比接受 30 d 抗凝治疗的肿瘤患者高出 60%<sup>[34]</sup>。也有研究指出,将大型腹部手术患者术后抗凝治疗延期至 4 周,患者行静脉造影显示 VTE 风险下降约 50%。因此,目前建议对高危恶性肿瘤手术患者术后进行 4 周的预防性抗凝药物治疗。

**3.3 门诊化疗肿瘤患者** 根据调查,目前多数 VTE 患者为门诊患者。国外的荟萃分析结果显示,给予为期 12 个月的肝素治疗对患者死亡率无明显

影响,给予为期 24 个月的肝素治疗,患者死亡率明显下降,且不增加患者出血发生率或生活质量降低<sup>[35]</sup>。给予晚期非小细胞肺癌、晚期胰腺癌和激素抵抗型前列腺癌患者那屈肝素治疗,结果显示患者生存期延长、出血时间降低。另有两项关于晚期胰腺癌的抗凝治疗报道,一项研究采用依诺肝素治疗<sup>[36]</sup>,另一项研究联合达肝素钠治疗<sup>[37]</sup>,两项研究结果均显示 VTE 发生率和死亡率降低。以上研究提示,预防性给予抗凝药物有助于降低实体瘤患者 VTE 的发生率。

在非实体瘤方面,有报道指出 LMWH、低剂量阿司匹林或低固定剂量华法林预防性抗凝治疗对新诊断骨髓瘤患者具有积极作用<sup>[38]</sup>,因此推断采用 LMWH、华法林等药物进行预防性抗凝治疗可能具有相同的临床效果,提示临床给予 LMWH 或华法林等药物进行抗凝治疗具有一定的有效性、可行性和安全性。

SAVE-ONCO<sup>[39]</sup>报道,采用超低分子量肝素 Semuloparin 对转移性或局部进展期实体瘤患者进行预防性抗凝治疗,患者 VTE 发生率明显下降;且 Semuloparin 经皮下注射后半衰期短、生物利用度高,抗 Xa 因子活性明显,在治疗中不增加出血事件的发生率,具有较高的有效性和安全性。

## 4 结语

静脉血栓形成是导致恶性肿瘤患者残疾和死亡的重要原因,近年来由于医学界的重视,其治疗和预防都取得了较大进步。特别是近年来新的抗凝治疗药物不断出现并广泛应用于临床,如凝血酶抑制剂(比伐卢定、来匹卢定、地昔卢定、阿加曲班、达比加群酯等)和 Xa 因子抑制剂(磺达肝癸钠、利伐沙班等)。这些新的抗凝药物具有较好的依从性,且目前未发现与其他抗肿瘤药物产生相互作用的报道。至于在许多报道中发现的用药后患者发生出血事件,则提示我们需要对这些药物的安全性进行准确评估。

综上所述,在临床实践中需要对恶性肿瘤患者并发 VTE 的风险进行评估,并针对性地给予预防性抗凝药物,从而降低恶性肿瘤相关 VTE 的发生率及其致死率。

## 参考文献 (References)

- [1] Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer [J]. *Thromb Res*, 2013, 131 Suppl 1: S59-S62. doi: 10.1016/S0049-3848(13) 70024-0.
- [2] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1712-1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- [3] Ravina M, Hess S, Chauhan MS, et al. Tumor thrombus: ancillary findings on FDG PET/CT in an oncologic population [J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(9): 767-771. doi: 10.1097/RLU.0000000000000451.
- [4] Mandal M, Falanga A, Roila F; et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 Suppl 6: vi85-vi92. doi: 10.1093/annonc/mdr392.
- [5] Cai X, Cheng Y, Wang AM, et al. Clinical analysis of 61 cases of malignancy disease with thromboembolism [J]. *Chin Clin Oncol*, 2011, 16(4): 349-351. [蔡欣, 程艳, 王阿曼, 等. 恶性肿瘤并发血栓栓塞61例临床分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(4): 349-351. ] doi: 10.3969/j. issn.1009-0460.2011.04.015.
- [6] Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer [J]. *Thromb Res*, 2013, 131 Suppl 1: S59-S62. doi: 10.1016/S0049-3848(13) 70024-0.
- [7] Ali MM, Janic B, Babajani-Feremi A, et al. Changes in vascular permeability and expression of different angiogenic factors following anti-angiogenic treatment in rat glioma [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8727. doi: 10.1371/journal.pone.0008727.
- [8] Shi ZY, Zhang YP. Cancer and venous thromboembolism [J]. *J Int Oncol*, 2012, 39(6): 455-458. [石志永, 张沂平. 肿瘤与静脉血栓栓塞症 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2012, 39(6): 455-458. ]
- [9] 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. doi: 10.1002/ncr.27772.
- [10] Meyer G. Is there still a place for unfractionated heparin in venous thromboembolism? [J]. *Rev Prat*, 2015, 65(2): 199.
- [11] Ma XC. A few questions on standardized perioperative management for general surgical patients [J]. *Chin J Prac Surg*, 2014, 34(2): 105-107. [马晓春. 普通外科病人围手术期管理需思考的几个问题 [J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(2): 105-107. ]
- [12] Akl EA, Kahale L, Neumann I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (6): CD006649. doi: 10.1002/14651858. CD006649. pub6.
- [13] Lin YJ, Xu JB, Zhang CH. Role of low-molecule-weight heparin in cancer metastasis [J]. *Int J Surg*, 2009, 36(4): 253-255. [林义佳, 徐建波, 张常华. 低分子肝素抑制肿瘤转移的研究进展 [J]. *国际外科学杂志*, 2009, 36(4): 253-255. ] doi: 10.3760/cma. j. issn.1673-4203.2009.04.014.
- [14] 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. doi: 10.1177/1076029611433769.
- [15] Ma J. Recent advances in diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia after anticoagulant therapy for malignant tumor [J]. *Chin Clin Oncol*, 2014, 19(8): 673-677. [马军. 恶性肿瘤抗凝治疗后肝素诱导血小板减少症的诊断与治疗进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(8): 673-677. ]
- [16] Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism - a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(4): 732-738. doi: 10.1016/j. thromres.2015.07.022.
- [17] Zuo K, Li SJ, Liu ZH. Nephrotic syndrome complicated with venous thromboembolism [J]. *J Med Postgra*, 2014, 27(7): 737-739. [左科, 李世军, 刘志红. 肾病综合征合并静脉血栓栓塞症 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(7): 737-739. ]
- [18] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis [J]. *Blood*, 2002, 100(10): 3484-3488.
- [19] Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(11): 2865-2872. doi: 10.1007/s00520-012-1413-z.
- [20] Li W, Wang J, Xiao J, et al. Efficacy and safety of fondaparinux thromboembolism after maj or orthopedic versus enoxaparin for preventing venous surgery: a meta-analysis [J]. *J South Med Univ*, 2013, 33(3): 370-375. .2013, 33(3): 370-375. [李虎, 王健, 肖军, 等. 比较磺达肝癸钠与依诺肝素预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症疗效与安全性的 Meta分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(3): 370-375. ] doi: 10.3969/j. issn.1673-4254.2013.03.13.
- [21] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
- [22] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(12): 2187-2191. doi: 10.1111/jth.13153.
- [23] EINSTEIN-PE Investigators, B uller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary

- embolism [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
- [24] Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(4): 581–592. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x.
- [25] Ding Y, Wang LB, Liu JC, et al. Analysis of urokinase in different solvents in treatment of lower extremity deep venous thrombosis [J]. *Chin J Prac Med*, 2016, 43(17): 58–60. [丁语, 王洛波, 刘俊超, 等. 尿激酶在不同溶媒中治疗下肢深静脉血栓的效果分析[J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(17): 58–60. ] doi: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.17.021.
- [26] Tzoran I, Brenner B, Sakharov G, et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism receiving concomitant anticoagulant and antiplatelet therapy [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(9): 821–825. doi: 10.1016/j.ejim.2014.09.010.
- [27] Becker RC. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 2028–2030. doi: 10.1056/NEJMe1201911.
- [28] Cui L, Chen J, Sun YH, et al. Anticoagulation therapy in cancer patients with pre-thrombotic state [J]. *J Mod Oncol*, 2016, 24(3): 468–471. [崔林, 陈珏, 孙友红, 等. 抗凝治疗在恶性肿瘤前血栓状态中的应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(3): 468–471. ] doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.03.038.
- [29] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e152S–e184S. doi: 10.1378/chest.11-2295.
- [30] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34): 5490–5505.
- [31] Silvestri F, Pasca S, Labombarda A, et al. Safety of fondaparinux in the prevention of venous thromboembolism in elderly medical patients: results of a single-center, retrospective study [J]. *Minerva Med*, 2014, 105(3): 221–228.
- [32] Candelario GD, Francis CW, Panzer R, et al. A computerized prompt for thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(29): 4874–4880. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3644.
- [33] Jia HY, Yin XH. A retrospective study on prevention of venous thromboembolism after gynecologic malignant tumor surgery [J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2015, 24(2): 128–130. [贾洪燕, 尹香花. 预防妇科恶性肿瘤术后静脉血栓的回顾性研究[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(2): 128–130. ]
- [34] Wu TY, Li GL, Chen L, et al. Effect analysis of prophylactic anticoagulation in the patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Int Oncol*, 2015, 42(6): 410–413. [吴铁鹰, 李改兰, 陈琳, 等. 非小细胞肺癌带瘤生存患者预防抗凝治疗疗效分析[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2015, 42(6): 410–413. ] doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2015.06.003.
- [35] Akl EA, Gunukula S, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (1): CD006652. doi: 10.1002/14651858.CD006652.pub2.
- [36] Riess H, Pelzer U, Opitz B, et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial [C]. 2010 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*, 2010, (suppl): abstr 4033.
- [37] Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(9): 1283–1292. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.017.
- [38] Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(8): 986–993. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6844.
- [39] Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(7): 601–609. doi: 10.1056/NEJMoa1108898.

收稿日期: 2016-12-24 校稿: 王娟 李征



**Cite this article as:** YANG Mingyu, YIN Tao, ZHANG Xinyin, et al. Prophylaxis and Treatment Progress of Cancer-associated Venous Thromboembolism [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2017, 7(2): 140–145. [杨名宇, 尹桃, 张馨引, 等. 恶性肿瘤相关性静脉血栓的药物防治进展[J]. *肿瘤药学*, 2017, 7(2): 140–145. ] doi: 10.3969/j.issn.2095-1264.2017.02.03