

肿瘤合并静脉血栓栓塞症的风险评估、预防及处理

张一笑 杨媛华

首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科,北京市呼吸疾病研究所,北京 100020



专家简介:杨媛华,首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科主任医师,教授,博士生导师。中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会委员,中国老年医学学会呼吸病学分会第二届委员会常委委员,第二届中国研究型医院学会呼吸病学专业委员会副主任委员。长期从事呼吸系统疾病及呼吸危重症的临床诊疗工作,自 1998 年以来主要从事肺血管的临床和基础研究工作,在肺栓塞与肺动脉高压的诊治方面积累了丰富的临床经验。在肺栓塞领域获国家科技进步奖二等奖 1 项。主持多项国家级课题及国际多中心研究课题,发表科研论文 100 余篇。参与制定了中华医学会呼吸病学分会肺栓塞、肺动脉高压等多部指南。

摘要 静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成与肺血栓栓塞症,是恶性肿瘤患者常见且严重的并发症之一。VTE 显著增加肿瘤患者的死亡风险和医疗负担,是继肿瘤本身之后的第二大死亡原因。随着抗肿瘤治疗方法的不断进步,患者生存时间延长,VTE 发生率亦呈上升趋势。本文系统论述了肿瘤合并 VTE 的发病机制、风险评估工具、预防策略及治疗原则等方面的研究进展,并提出未来有待探索的问题。

关键词 肿瘤;静脉血栓栓塞症;发病机制;风险评估工具;预防策略;治疗原则

中图分类号 R563.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250503

Cancer-associated venous thromboembolism: risk assessment, prevention and management ZHANG Yi-xiao, YANG Yuan-hua. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Institute of Respiratory Medicine and Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: YANG Yuan-hua, E-mail: yyh1031@sina.com

Abstract Venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is a common and serious complication in patients with malignancies. VTE significantly increases both mortality and healthcare burden in cancer patients, representing as the second leading cause of death. With ongoing advancements in anticancer therapies and prolonged patient survival, the incidence of VTE is also increasing. This review provides a comprehensive overview of advances in the pathogenesis, risk assessment models, prevention, and treatment approaches for cancer-associated VTE, and highlights unresolved issues to be addressed in future research.

Key words Cancer; Venous thromboembolism; Pathogenesis; Risk assessment models; Thrombosis prevention; Management

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)与肺血栓栓塞症(pulmonary embolism, PE),是恶性肿瘤患者常见且严重的并发症之一^[1]。据研究,肿瘤患者发生 VTE 的风险是普通人群的 4~7 倍,且肿瘤相关血栓(cancer-associated thrombosis, CAT)是仅次于肿瘤本身的第二大死亡原因^[2]。CAT 不仅影响患者的生存率,也增加了治疗的复杂性、使住院时间延长,显著降低生活质量。

随着抗肿瘤治疗方法的进步,患者的生存时间

延长,CAT 的发生率也呈逐年上升趋势^[3,4]。因此,如何精准评估 CAT 风险、规范实施预防策略及科学开展抗凝治疗,成为临床关注的重点。本文就 CAT 的发病机制、风险评估工具、预防策略及治疗原则进行综述,以期临床决策提供参考。

一、肿瘤相关血栓的发病机制

CAT 的形成是由多种机制协同作用的复杂过程,主要涉及肿瘤细胞释放促凝因子、炎症反应、血小板活化、纤溶系统抑制、以及免疫细胞释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)

等途径^[2]。

1. 肿瘤细胞释放组织因子与外泌体:组织因子(tissue factor, TF)是促凝系统的关键启动因子,其表达上调是 CAT 发病机制中的核心环节之一。多种实体瘤(如胰腺癌、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌等)可异常高表达 TF,并通过释放富含 TF 的外泌体(extracellular vesicles, EVs)激活因子 VIIa-组织因子复合物,启动外源性凝血通路,激活级联反应,促进凝血酶和纤维蛋白的形成^[5,6]。此外,TF + EVs 还能与血小板、中性粒细胞和单核细胞相互作用,增强其促凝表型,构成 CAT 形成的微环境基础^[7]。某些肿瘤驱动基因(如 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物突变、表皮生长因子受体突变)与 TF 表达密切相关,表明基因型可调控 TF 介导的高凝状态^[8]。此外,EVs 可参与形成 NETs,进一步放大血栓形成过程^[9]。尽管目前尚无抗 TF + EVs 的靶向治疗方案在临床上应用,但其在 CAT 防治中的潜力正逐步被挖掘。

2. 炎症反应及血小板-白细胞交互作用:肿瘤微环境中大量释放的促炎因子(如白介素-6、肿瘤坏死因子 α 、血管内皮生长因子等)在维持炎症状态的同时,可诱导肝脏上调凝血因子的合成(如纤维蛋白原、凝血因子 VIII),促进内皮细胞表达 TF 和黏附分子,并诱导单核细胞向促凝表型转变,表现为表面暴露 TF 及磷脂酰丝氨酸,进一步激活外源性凝血通路^[10,11]。此外,慢性炎症状态可激活中性粒细胞,诱导其释放 NETs,增强凝血酶生成和血栓形成^[12]。

在癌症相关血栓形成中,血小板与白细胞(特别是中性粒细胞、单核细胞)的交互作用发挥着关键作用。血小板 P 选择素与白细胞 P-选择素糖蛋白配体 1 结合,促进细胞间黏附,激活的血小板释放血小板因子 4、转化生长因子- β 、微粒体,诱导白细胞产生 TF;白细胞释放活性氧与炎症因子,激活血小板,形成正反馈循环^[13,14]。血小板还可诱导中性粒细胞形成 NETs,进一步增强凝血级联反应^[10]。

3. 中性粒细胞胞外陷阱:NETs 是由中性粒细胞释放的脱氧核糖核酸-蛋白复合物网络,在肿瘤微环境中易被诱导形成,提供血栓形成的支架平台,诱导血小板、红细胞和 TF + EVs 的聚集^[15,16]。NETs 作为连接肿瘤、炎症与血栓形成的关键桥梁,已成为 CAT 防治的重要靶点。当前多种靶向策略如脱氧核糖核酸酶 I、肽基精氨酸脱亚胺酶抑制剂及炎症因子/炎症相关因子阻断剂在临床前研究中表现出

良好抗血栓潜力,但其在肿瘤患者中的安全性和有效性仍需进一步验证^[7,17]。未来有望通过联合抗凝与 NETs 抑制,实现 CAT 的精准防治。

4. 抑制纤溶系统与增强促凝活性:CAT 形成过程中,纤溶系统功能受到显著抑制,表现为纤溶酶原激活物抑制剂-1 过度表达、尿激酶型纤溶酶原激活物功能异常以及 NETs 对纤维蛋白的结构保护作用,致使血栓难以溶解。同时,肿瘤细胞通过分泌富含 TF 与磷脂酰丝氨酸的外泌体、激活血小板及单核细胞,显著增强促凝活性,形成高凝状态。这种双重失衡是 CAT 高发的重要机制之一^[18]。

二、肿瘤相关血栓的风险评估工具

1. Khorana 评分:Khorana 评分是目前国际上应用最广泛的肿瘤患者 VTE 风险评估工具,适用于接受化疗的门诊肿瘤患者^[19]。指标包括肿瘤类型、高血小板计数、低血红蛋白水平或使用促红细胞生成素、白细胞升高及体重指数 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$,根据总分将患者分为低(0 分)、中(1~2 分)和高(≥ 3 分)风险组,见表 1。但 Khorana 评分对于多发性骨髓瘤、急性白血病、骨髓增殖性肿瘤及脑原发/转移性肿瘤等患者,其预测 VTE 风险的准确性有限,应用价值较低。近年来越来越多的研究表明,无论在住院还是门诊环境中,Khorana 评分在多数癌种中均难以准确评估血栓形成风险,需谨慎使用^[20,21]。

2. 其他模型:Vienna CATS 评分是基于一项前瞻性研究构建的风险预测模型,该研究共纳入 816 例新诊断或疾病进展期的肿瘤患者,在 Khorana 评分模型基础上整合了 D-二聚体和 P-选择素等新型生物标志物,提高了静脉血栓栓塞风险的预测准确性^[22],见表 2。Protecht 评分是在 Khorana 评分基础上引入化疗药物因素的改良模型,适用于接受含血管毒性药物化疗的肿瘤患者,可为 VTE 预防提供更合理的风险分层依据,见表 3^[23]。表 4 总结及比较了 3 种常用的 CAT 风险预测模型。

ONCOTHROMB 评分是近年来开发的用于评估肿瘤患者发生 VTE 风险的临床-遗传学综合评分工具,包括 9 个与 VTE 相关的遗传变异、肿瘤部位、原发肿瘤、区域淋巴结、远处转移分期及体重指数等变量,旨在提高门诊肿瘤患者 VTE 高风险人群的识别效率,见表 5^[24]。近年来,基于多维度信息构建的个体化 CAT 风险预测模型不断出现,但其准确性与临床实用性仍有待进一步优化与验证^[25]。

三、肿瘤相关血栓的预防策略

美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical

表 1 Khorana 评分

患者特点		危险评分	
原发肿瘤部位			
很高危(胃、胰腺)		2	
高危(肺、淋巴系统、生殖系统、膀胱、睾丸)		1	
化疗前血小板数目 $\geq 350 \times 10^{12}/L$		1	
血红蛋白数目 $\leq 10\text{ g/dL}$ 或者应用促红细胞生成素		1	
化疗前白细胞数目 $> 11 \times 10^9/L$		1	
体重指数 $\geq 35\text{ kg/m}^2$		1	
总分	危险分级	6 个月内症状性 VTE 发生风险(%)	临床建议
0	低	0.8 ~ 1.5	常规监测,暂不建议预防性抗凝
1 ~ 2	中	1.8 ~ 4.8	个体化判断
≥ 3	高	7.1 ~ 17.7	建议使用药物性预防

表 2 Vienna CATS 评分*

患者特点		危险评分
原发肿瘤部位		
很高危(胃、胰腺)		2
高危(肺、淋巴系统、生殖系统、膀胱、睾丸)		1
化疗前血小板数目 $\geq 350 \times 10^{12}/L$		1
血红蛋白数目 $\leq 10\text{ g/dL}$ 或者应用促红细胞生成素		1
化疗前白细胞数目 $> 11 \times 10^9/L$		1
体重指数 $\geq 35\text{ kg/m}^2$		1
D-二聚体 $> 1.44\text{ mg/L}$		1
可溶性 P-选择素 $> 53.1\text{ ng/L}$		1
总分	6 月内 VTE 发生风险(%)	临床建议
0	1	常规监测,暂不建议预防性抗凝
1	3.8	个体化判断
2	4.4	个体化判断
3	10.3	建议使用药物性预防
4	20.3	建议使用药物性预防
≥ 5	35	建议使用药物性预防

注：* Vienna CATS 评分不推荐手工计算,建议使用其官方在线计算器。Practical-Haemostasis.com 网站提供 Vienna CATS 评分的在线计算器,输入相关参数后可显示风险评分与 6 个月内的 VTE 发生概率

表 3 Protecht 评分

患者特点		危险评分	
原发肿瘤部位			
很高危(胃、胰腺)		2	
高危(肺、淋巴系统、生殖系统、膀胱、睾丸)		1	
化疗前血小板数目 $\geq 350 \times 10^{12}/L$		1	
血红蛋白数目 $\leq 10\text{ g/dL}$ 或者应用促红细胞生成素		1	
化疗前白细胞数目 $> 11 \times 10^9/L$		1	
体重指数 $\geq 35\text{ kg/m}^2$		1	
吉西他滨和铂类为基础的化疗		1	
总分	危险分级	化疗期间 VTE 发生风险(%)	临床建议
0~1	低	<2	常规监测,暂不建议预防性抗凝
2~3	中	3~6	个体化判断
≥ 4	高	>6	建议使用药物性预防

表 4 3 种常用 CAT 风险预测模型的比较

患者特点	Khorana 评分	Vienna CATS 评分	Protecht 评分
原发肿瘤部位			
很高危(胃、胰腺)	2	2	2
高危(肺、淋巴系统、生殖系统、膀胱、睾丸)	1	1	1
化疗前血小板数目 $\geq 350 \times 10^{12}/L$	1	1	1
血红蛋白数目 $\leq 10 g/dL$ 或者应用促红细胞生成素	1	1	1
化疗前白细胞数目 $> 11 \times 10^9/L$	1	1	1
体重指数 $\geq 35 kg/m^2$	1	1	1
D-二聚体 $> 1.44 mg/L$	—	1	—
可溶性 P-选择素 $> 53.1 ng/L$	—	1	—
吉西他滨和铂类为基础的化疗	—	—	1

表 5 ONCOTHROMB 评分*

患者特点	P 值
基因危险评分	0.0001
肿瘤部位	0.0080
体重指数 $> 25kg/m^2$	0.1310
肿瘤分期	< 0.0001
基因危险评分	
rs4524	0.1060
rs6025	0.4030
rs2232698	0.0890
rs2227631	0.1430
rs268	0.2340
rs169713	0.0720
rs11696364	0.0150
rs5110	0.1170
rs6003	0.1249

注：* 由于评分算法尚处于知识产权保护中，各特定变异的权重目前尚未在公开资料中披露

Oncology, ASCO)^[26]、美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)^[27]、美国血液学会^[28]、血栓与癌症国际倡议^[29]以及国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)^[1]定期发布针对肿瘤患者血栓预防的全面且循证的指南。尽管各项指南在具体推荐上存在一定差异,但总体均建议根据患者的就诊环境(门诊/急诊)及住院目的(内科治疗或外科手术),对肿瘤患者进行 VTE 风险评估,并制定个体化的预防策略。常用的预防性抗凝药物包括低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH),如达肝素钠、依诺肝素等、磺达肝癸钠、普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOACs)如阿哌沙班、利伐沙班,阿司匹林和维生素 K 拮抗剂(如华法林)。肿瘤相关 VTE 的预防及治疗要点,见图 1。

1. 肿瘤内科住院患者 VTE 的预防:肿瘤内科住院患者 VTE 风险显著升高,指南推荐在没有出血或其他禁忌的情况下,应为患有活动性恶性肿瘤和急性内科疾病或行动不便的住院患者进行药物性预防。但针对肿瘤内科住院患者血栓预防的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)数量相对较少。现有证据主要基于以急性内科疾病住院患者为对象的 RCT 研究,如 MEDENOX 研究^[30]、PREVENT 研究^[31]、ARTEMIS 研究^[32]、EXCLAIM 研究^[33]等,肿瘤患者只是其中一部分亚组,结果总体支持对住院肿瘤患者使用 LMWH 能有效预防 VTE 的发生。

目前尚无专门针对肿瘤内科住院患者使用 DOACs 进行血栓预防的 RCT 证据,主要多源于以急性内科住院患者为对象的 RCT 研究,如 MAGELLAN 研究^[34]、ADOPT 研究^[35]和 MARINE 研究^[36]等。一项来自中国的多中心回顾性队列研究评估了 DOACs 与 LMWH 在肿瘤内科住院患者中预防血栓的有效性与安全性。该研究共纳入 2 385 例患者,发现利伐沙班组与 LMWH 组血栓发生率相似,且不增加出血风险^[37]。但总体来看,DOACs 在这些研究中未表现出明确的优势,且存在出血风险升高的趋势,而出血主要见于胃肠道或泌尿生殖道出血高风险的患者。故当前各大指南仍推荐在肿瘤内科住院中使用 LMWH/UFH 作为首选预防策略,DOACs(利伐沙班或阿哌沙班)仅适用于接受全身抗癌治疗且出血风险较低的局部晚期或转移性胰腺癌非卧床患者。

2. 外科手术肿瘤患者 VTE 的预防:外科手术的肿瘤患者因叠加存在恶性肿瘤、手术、卧床、炎症等多重因素,VTE 发生率显著增加,并进一步导致术后 30d 再住院率及死亡率升高^[38,39]。指南建议,若患者无抗凝治疗禁忌证,应在术后 2 ~ 12 h 开

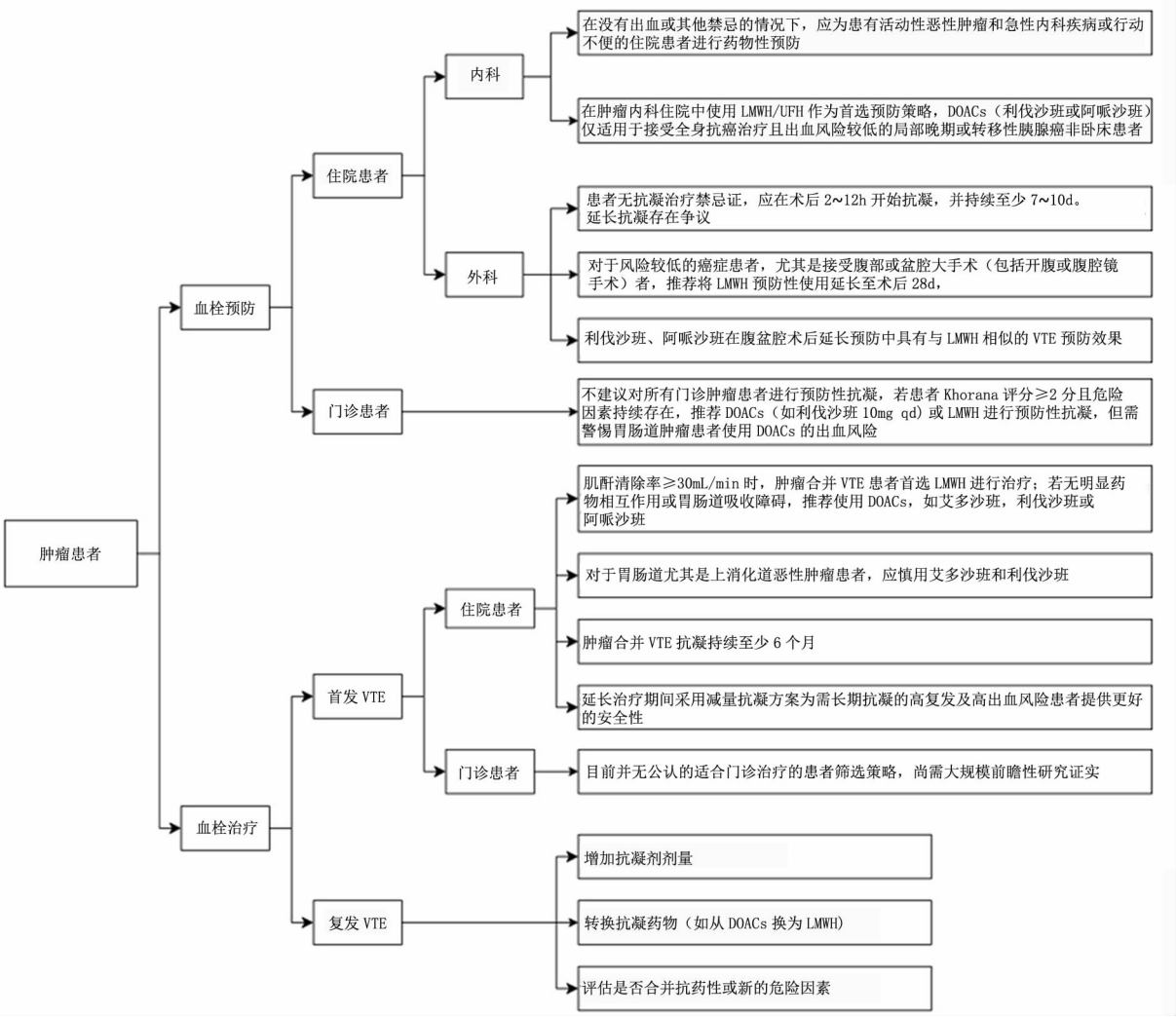


图 1 肿瘤相关 VTE 预防及治疗要点

始抗凝,并持续至少 7~10d。对于出血风险较低的癌症患者,尤其是接受腹部或盆腔大手术(包括开腹或腹腔镜手术)者,推荐将 LMWH 预防性使用延长至术后 28d。仅在存在抗凝禁忌时,才考虑使用机械预防措施,且不推荐将其作为唯一的预防手段^[26,27]。

DOACs 在肿瘤外科术后 VTE 预防中的应用逐渐受到关注。多项临床试验证明利伐沙班、阿哌沙班在腹盆腔术后延长预防中具有与 LMWH 相似的 VTE 预防效果^[40~42]。我国开展了首项专门针对肺癌术后应用 DOACs 进行 VTE 预防的单中心 RCT 研究。该队列共纳入 403 例接受肺癌手术切除的患者,并按 1:1 随机分为利伐沙班组与那屈肝素组。研究结果显示,利伐沙班在预防 VTE 的有效性 & 安全性方面均不劣于那屈肝素,提示其可作为肺癌术后 VTE 预防的可行替代方案^[43]。一项纳入 4 项 RCT 研究的网状荟萃分析显示,与安慰剂相比,

DOACs 尤其是利伐沙班和阿哌沙班,可显著降低肿瘤术后患者 73% 的 VTE 风险;同时,与 LMWH 相比,DOACs 在不增加大出血或临床相关非大出血事件风险的前提下,展现出良好的安全性^[44]。未来仍需更多 RCT 与真实世界研究以支撑指南更新。

近年来,部分研究者对延长抗凝预防的效果与安全性产生了争议。Wiegers 等^[45]开展了一项单中心、回顾性卵巢癌手术患者的队列研究,共纳入 250 例接受药物性血栓预防的患者。其中 118 例(47.2%)接受了延长抗凝预防,132 例(52.8%)接受了标准抗凝预防。结果显示,延长抗凝预防时间未增加大出血风险,尽管 VTE 发生风险有所降低,但差异无统计学意义。CASCADE 研究是一项国际前瞻性、多中心观察性队列研究,共纳入 11 571 例接受腹部或盆腔手术的恶性患者,其中 31.7% 在术后接受了延长抗凝预防。结果显示,延长抗凝既未显著降低血栓发生率,也未显著增加出血风险^[46]。

因此,延长抗凝在安全性方面虽有保障,但其临床获益仍不明确,需进一步研究加以验证。

3. 门诊肿瘤患者 VTE 的预防:门诊肿瘤患者由于肿瘤类型、治疗方式(如化疗、靶向、免疫治疗)以及个体高凝状态,VTE 风险显著升高。然而,由于其出血风险也较高,VTE 预防的获益与风险之间的平衡尚存在争议。

目前指南不建议对所有门诊肿瘤患者进行预防性抗凝,若患者 Khorana 评分 ≥ 2 分且危险因素持续存在,推荐 DOACs(如利伐沙班 10 mg qd)或 LMWH 进行预防性抗凝,但需警惕胃肠道肿瘤患者使用 DOACs 的出血风险。AVERT 研究是一项随机双盲安慰剂对照试验,共纳入 574 例 Khorana 评分 ≥ 2 的门诊肿瘤患者,随机接受阿哌沙班(2.5 mg bid)或安慰剂进行预防性抗凝,并前瞻性随访至少 6 月。研究结果显示,阿哌沙班组 VTE 发生率显著降低(4.2% vs. 10.3%, HR 0.41, 95% CI 0.26 ~ 0.65);但大出血发生率略有升高(2.1% vs. 1.1%, HR 1.89, 95% CI 0.39 ~ 9.24)^[47]。CASSINI 研究同样纳入 841 例 Khorana 评分 ≥ 2 的患者,与安慰剂对照,比较利伐沙班(10 mg qd)对 VTE 预防效果。意向性分析显示 VTE 的发生率无统计学差异(6.0% vs. 8.8%, HR 0.66, 95% CI 0.40 ~ 1.09),但在实际接受治疗的亚组中,利伐沙班可将 VTE 发生率降低至 2.6%。该研究也证实了 DOACs 在有效性方面的潜力,且并未显著增加大出血风险^[48]。

四、肿瘤合并 VTE 的处理

1. 首发 VTE 的治疗:当肌酐清除率 ≥ 30 mL/min 时,肿瘤合并 VTE 患者首选 LMWH 进行治疗;若无明显药物相互作用或胃肠道吸收障碍,推荐使用 DOACs,如艾多沙班、利伐沙班或阿哌沙班。对于胃肠道尤其是上消化道恶性肿瘤患者,应慎用艾多沙班和利伐沙班,因为已有研究提示其胃肠道出血风险增加^[49-51]。Caravaggio 研究发现阿哌沙班组的大出血发生率未见明显升高(3.8% vs. 4.0%, HR 0.82, 95% CI 0.40 ~ 1.69)^[52]。ADAM-VTE 研究进一步证实了阿哌沙班的有效性和降低大出血及临床相关非大出血发生率的安全性^[53]。以上结果提示阿哌沙班在出血风险较高的肿瘤患者中具有良好的安全性。

关于肿瘤合并 VTE 的抗凝治疗时长,各项指南均推荐持续至少 6 个月。而 6 个月是否继续抗凝,证据级别并不充分,应根据获益-风险比、患者耐受性、药物可及性、个人意愿及肿瘤活动状态进行个

体化评估。ONCO-DVT 研究针对活动性肿瘤合并远端 DVT 患者,比较了依度沙班治疗 3 个月与 12 个月的效果,结果显示 12 个月组复发更少,且未增加出血风险^[54]。类似地,ONCO-PE 研究表明,在活动性肿瘤合并低风险 PE 患者中,18 个月的利伐沙班治疗较 6 个月方案显著降低 VTE 复发风险,且未显著增加大出血事件^[55]。因此,部分学者认为肿瘤合并低血栓负荷 VTE,即便是偶发亚段 PE 或远端 DVT,在肿瘤患者中复发风险并不逊于症状性 VTE,推荐行治疗性抗凝,除非出血风险极高^[56]。

延长治疗期间采用减量抗凝也逐渐成为研究热点。API-CAT 是首个在肿瘤相关 VTE 患者中探讨延长期减量抗凝治疗策略的有效性及安全性研究^[57]。该研究纳入 1 766 例完成至少 6 个月抗凝治疗的活动性肿瘤患者,随机分配至减量抗凝(阿哌沙班 2.5 mg bid)与全剂量抗凝组(5 mg bid),治疗 12 个月。结果显示,减量组在 VTE 预防复发方面与全量组无显著差异(2.1% vs. 2.8%, HR 0.76, 95% CI 0.41 ~ 1.41),且出血事件显著更低(12.1% vs. 15.6%, HR 0.75, 95% CI 0.58 ~ 0.97)。全因死亡率在两组间无统计学差异,表明减量治疗并未影响总体生存。最新发表的 RENOVE 研究表明,对于完成 6 个月及以上标准抗凝并处于活动性癌症状态的 VTE 患者,与延长使用阿哌沙班全剂量(5 mg bid)相比,采用 2.5 mg bid 减量方案至 12 个月虽可显著减少大出血及临床相关出血风险(9.9% vs. 15.2%, HR 0.61, 95% CI 0.48 ~ 0.79),但在预防复发方面并未达到非劣效界值(复发率 2.1% vs. 1.8%, HR 1.32, 95% CI 0.67 ~ 2.60)^[58]。但 EVE 研究的结果发现阿哌沙班减量策略(2.5 mg bid)相比全剂量(5 mg bid)并未增加血栓复发率或降低出血发生率^[59]。但总体上看,阿哌沙班减量抗凝方案的安全性高,且 VTE 复发率较低。这些研究为临床实践提供了新的循证证据,提示对于需长期抗凝的高复发风险 VTE 患者,尤其是出血风险较高者,减量 DOACs 治疗可能提供更好的安全性。

尚有部分研究探讨了肿瘤合并 VTE 的门诊治疗策略。一项纳入 19 项研究、共 1 675 例患者的荟萃分析显示,经严格筛选的肿瘤合并 PE 患者,在门诊治疗条件下,30 d 全因死亡率为 1.74%、大出血率为 2.71%、VTE 复发率为 1.26%,提示对合适患者实施门诊管理在短期内具有较低的死亡、出血及复发风险,可能是一种安全可行的治疗方案^[60]。但目前并无公认的适合门诊治疗的患者筛选策略,尚

需大规模前瞻性研究证实。

2. 复发性 VTE 的处理:肿瘤相关 VTE 患者在停用抗凝治疗后血栓复发呈时间依赖性,1、2、3 及 5 年的复发率分别为 28.3%、31.1%、31.9% 和 35.0%^[61]。即使在持续抗凝治疗下,复发风险仍然较高,6 个月复发率为 4%~17%,死亡率可达 14.8%^[62,63]。有研究表明,肿瘤患者血栓高复发率的因素受到肿瘤类型、分期及临床状态的影响,具体包括肺癌、脑癌、胃癌、食管癌、肝癌或卵巢癌、胰腺癌、胆道癌或来源不明的癌症,肿瘤晚期,体力状态评分 ≥ 2 分,慢性肾病,合并 DVT,血栓后综合征,以及残留肺部血栓性阻塞等^[64~66]。

对于正在接受抗凝治疗的患者仍出现 VTE 者,可考虑:①增加抗凝剂剂量;②转换抗凝药物(如从 DOACs 换为 LMWH);③评估是否合并抗药性或新的危险因素。同时应通过症状的改善来监测治疗效果^[26]。Lanting 等^[67]基于 Hokusai-VTE 研究的事后分析发现,复发性 VTE 的治疗策略存在显著异质性,提示当前治疗缺乏统一标准,强调需进一步研究以明确最佳方案。

五、未来研究方向

尽管已有多项高质量研究为肿瘤相关血栓的风险评估与管理提供依据,但临床仍面临诸多挑战。未来应构建更精准、动态的风险评分模型,开发更安全有效的抗凝药物,优化抗凝策略,强化风险识别与个体化干预,以实现 CAT 的精准防治,降低 VTE 发生率,提升患者生存质量。

参考文献

- 1 Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease version 2. 2024 NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(7):483-506.
- 2 Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1):11.
- 3 Guntupalli SR, Spinosa D, Wethington S, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. BMJ, 2023, 381:e072715.
- 4 Bertoletti L, Madridano O, Jiménez D, et al. Cancer-associated thrombosis: trends in clinical features treatment and outcomes from 2001 to 2020[J]. JACC CardioOncol, 2023, 5(6):758-772.
- 5 Zhang W, Yue S, Fang H, et al. New perspectives on the potential mechanisms, prevention and treatment of deep vein thrombosis complicated by lung cancer[J]. Int J Surg, 2025, 111(7):4647-4665.
- 6 Tavares V, Neto BV, Marques IS, et al. Cancer-associated thrombosis: What about microRNAs targeting the tissue factor coagulation pathway? [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(1):189053.
- 7 Lucotti S, Ogitali Y, Kenific CM, et al. Extracellular vesicles from the lung pro-thrombotic niche drive cancer-associated thrombosis and metastasis via integrin beta 2[J]. Cell, 2025, 188(6):1642-1661.
- 8 Pelegrín-Mateo FJ, Zambrano CB, Vázquez EB, et al. Cancer genetic profile and risk of thrombosis[J]. Eur J Intern Med, 2025, 136:19-26.

- 9 Leal AC, Mizurini DM, Gomes T, et al. Tumor-derived exosomes induce the formation of neutrophil extracellular traps: implications for the establishment of cancer-associated thrombosis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):6438.
- 10 Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis inflammation and cancer[J]. Blood, 2015, 126(5):582-588.
- 11 Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation infection and venous thromboembolism[J]. Circ Res, 2021, 128(12):2017-2036.
- 12 Li H, Shan W, Zhao X, et al. Neutrophils: linking inflammation to thrombosis and unlocking new treatment horizons[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(5):1965.
- 13 Yeini E, Satchi-Fainaro R. The role of P-selectin in cancer-associated thrombosis and beyond[J]. Thromb Res, 2022, 213(Suppl 1):S22-S28.
- 14 Rayes J, Brill A. Hot under the clot: venous thrombogenesis is an inflammatory process[J]. Blood, 2024, 144(5):477-489.
- 15 Herre M, Cedervall J, Mackman N, et al. Neutrophil extracellular traps in the pathology of cancer and other inflammatory diseases[J]. Physiol Rev, 2023, 103(1):277-312.
- 16 Li T, Peng R, Wang F, et al. Lysophosphatidic acid promotes thrombus stability by inducing rapid formation of neutrophil extracellular traps: A new mechanism of thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(8):1952-1964.
- 17 De La Taille T, Sarfati P, et al. Microemulsion-inspired polysaccharide nanoparticles for an advanced targeted thrombolytic treatment[J]. ACS Nano, 2025, 19(2):2944-2960.
- 18 Hisada Y, Garratt KB, Maqsood A, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and venous thrombosis in pancreatic cancer[J]. Blood Adv, 2021, 5(2):487-495.
- 19 Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. Blood, 2008, 111(10):4902-4907.
- 20 Huang X, Chen H, Meng S, et al. External validation of the Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Nurs Stud, 2024, 159:104867.
- 21 Overvad TF, Ording AG, Nielsen PB, et al. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy[J]. Blood Adv, 2022, 6(10):2967-2976.
- 22 Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients[J]. Blood, 2010, 116(24):5377-5382.
- 23 Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score[J]. Intern Emerg Med, 2012, 7(3):291-292.
- 24 Muñoz A, Ay C, Grilz E, et al. A Clinical-genetic risk score for predicting cancer-associated venous thromboembolism: A development and validation study involving two independent prospective cohorts[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16):2911-2925.
- 25 Vladić N, Englisch C, Berger JM, et al. Validation of risk assessment models for venous thromboembolism in patients with cancer receiving systemic therapies[J]. Blood Adv, 2025, 9(13):3340-3349.
- 26 Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16):3063-3071.
- 27 Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: compendium and review of CHEST guidelines 2012-2021[J]. Chest, 2024, 166(2):388-404.
- 28 Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American society of hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer[J]. Blood Adv, 2021, 5(4):927-974.
- 29 Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(7):e334-e347.
- 30 Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in a-

- cutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (11): 793-800.
- 31 Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients [J]. *Circulation*, 2004, 110 (7): 874-879.
- 32 Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial [J]. *BMJ*, 2006, 332 (7537): 325-329.
- 33 Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153 (1): 8-18.
- 34 Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (6): 513-523.
- 35 Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (23): 2167-2177.
- 36 Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (12): 1118-1127.
- 37 Wu S, Wang H, Li C, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for preventing venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: a national multicenter retrospective cohort study [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1373635.
- 38 Mallick S, Aiken T, Varley P, et al. Readmissions From Venous Thromboembolism After Complex Cancer Surgery [J]. *JAMA Surg*, 2022, 157 (4): 312-320.
- 39 Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @ RISTOS project [J]. *Ann Surg*, 2006, 243 (1): 89-95.
- 40 Becattini C, Pace U, Pirozzi F, et al. Rivaroxaban vs placebo for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer [J]. *Blood*, 2022, 140 (8): 900-908.
- 41 Floyd J, Porragas-Paseiro H, Nguyen C, et al. Validation of the safety and efficacy of apixaban as postoperative thromboembolism prophylaxis for patients with gynecologic malignancies [J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31 (8): 5102-5110.
- 42 Knisely A, Iniesta MD, Batman S, et al. Efficacy, safety, and feasibility of Apixaban for postoperative venous thromboembolism prophylaxis following open gynecologic cancer surgery at a comprehensive cancer center [J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 183: 120-125.
- 43 Zhao M, Bao Y, Jiang C, et al. Rivaroxaban versus nadroparin for thromboprophylaxis following thoracic surgery for lung cancer: A randomized, noninferiority trial [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98 (8): 1185-1195.
- 44 Shahbar A, Alawliqi A, Alhifany A, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants apixaban and rivaroxaban versus standard therapy for VTE prophylaxis post cancer surgery-A Network Meta-Analysis of randomized clinical trials [J]. *J Clin Med*, 2025, 14 (6): 1811.
- 45 Wiegers HMG, Schaafsma M, Guman NAM, et al. Risk of venous thromboembolism and bleeding after major surgery for ovarian cancer: standard in-hospital versus extended duration of thromboprophylaxis [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21 (2): 294-302.
- 46 EuroSurg Collaborative and STARSurg Collaborative. Extended pharmacological thromboprophylaxis and clinically relevant venous thromboembolism after major abdominal and pelvic surgery: international, prospective, propensity score-weighted cohort study [J]. *Br J Surg*, 2025, 112 (3): znaf005.
- 47 Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (8): 711-719.
- 48 Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (8): 720-728.
- 49 Frere C, Farge D, Schrag D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism; 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 69.
- 50 Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, et al. Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: A randomized trial [J]. *Chest*, 2022, 161 (3): 781-790.
- 51 Chen DY, Tseng CN, Hsieh MJ, et al. Comparison between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in Asian individuals with cancer-associated venous thromboembolism [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 (2): e2036304.
- 52 Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (17): 1599-1607.
- 53 Mcbane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (2): 411-421.
- 54 Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, et al. Edoxaban for 12 months versus 3 months in patients with cancer with isolated distal deep vein thrombosis (ONCO DVT Study): An open-label multicenter randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2023, 148 (21): 1665-1676.
- 55 Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, et al. Rivaroxaban for 18 months versus 6 months in patients with cancer and acute low-risk pulmonary embolism: an open-label multicenter randomized clinical trial (ONCO PE Trial) [J]. *Circulation*, 2025, 151 (9): 589-600.
- 56 Yhim HY. Proper application of anticoagulation therapy on cancer-associated venous thrombosis [J]. *Blood Res*, 2024, 59 (1): 25.
- 57 Mahé I, Carrier M, Mayeur D, et al. Extended reduced-dose apixaban for cancer-associated venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392 (14): 1363-1373.
- 58 Couturaud F, Schmidt J, Sanchez O, et al. Extended treatment of venous thromboembolism with reduced-dose versus full-dose direct oral anticoagulants in patients at high risk of recurrence: a non-inferiority, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint trial [J]. *Lancet*, 2025, 405 (10480): 725-735.
- 59 Mcbane RD 2nd, Loprinzi CL, Zemla T, et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. The EVE trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22 (6): 1704-1714.
- 60 Delluc A, Pradier M, Siegal DM, et al. Outpatient management of cancer-associated pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2025, 65 (4): 2401596.
- 61 Van Hylckama Vlieg MAM, Nasserinejad K, Visser C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 64: 102194.
- 62 Bertoletti L, Girard P, Elias A, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated cancer patients: Diagnosis and treatment [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2024, 117 (1): 84-93.
- 63 Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, et al. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120 (4): 702-713.
- 64 Lapébie FX, Bura-Rivière A, Espitia O, et al. Predictors of recurrence of cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: a multicenter cohort study [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21 (8): 2189-2201.
- 65 Vedovati MC, Giustozzi M, Munoz A, et al. Risk factors for recurrence and major bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism [J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 112: 29-36.
- 66 Mcbane RD, Vlazny DT, Houghton D, et al. Survival implications of thrombus recurrence or bleeding in cancer patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism treatment [J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123 (5): 535-544.
- 67 Lanting VR, van Bergen En Henegouwen K, Bosch FTM, et al. Treatment and outcomes after on-treatment recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a post hoc analysis of the Hokusei venous thromboembolism cancer study [J]. *J Thromb Haemost*, 2025, 23 (7): 2255-2261.