Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2024, 14(8), 973-979
Published Online August 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2024.1482309

Hans汉斯

肺癌患者合并肺栓塞的危险因素分析

王　云[1]，陈耀华[2*]

[1]成都中医药大学医学与生命科学学院，四川 成都
[2]达州市中心医院呼吸与危重症医学科，四川 达州

收稿日期：2024年7月21日；录用日期：2024年8月13日；发布日期：2024年8月23日

摘　要

肺癌是目前临床最常见且危害最大的恶性肿瘤之一，静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是其常见的并发症，VTE包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, VTE)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)，大量研究表明，肺血栓栓塞(Pulmonary thromboembolism, PE)是肺癌患者住院期间除癌症本身以外的第二大死亡原因，病死率增加2~8倍，同时严重影响患者的生存时间及治疗费用，肺腺癌是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中VTE发生率最高的病理分型。但由于症状和体征缺乏特异性，临床上仅约1/4的患者有典型的“三联征”表现，即同时出现呼吸困难、咯血和胸痛，故症状缺乏特异性，难以识别，临床中易造成误诊和漏诊，对病人的生命安全构成极大的威胁，是肺癌患者预后不良的标志之一，故而对于肺癌病人发生肺栓塞的准确预测至关重要。本综述主要侧重于阐述肺腺癌患者形成PE的危险因素分析及相关治疗进展。

关键词

肺腺癌，肺栓塞，危险因素，治疗进展

Analysis of Risk Factors for Pulmonary Embolism in Lung Cancer Patients

Yun Wang[1], Yaohua Chen[2*]

[1]School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan
[2]Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Dazhou Central Hospital, Dazhou Sichuan

Received: Jul. 21st, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 23rd, 2024

Abstract

Lung cancer is currently one of the most common and harmful malignant tumors in clinical prac-

*通讯作者。

文章引用: 王云, 陈耀华. 肺癌患者合并肺栓塞的危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 973-979.
DOI: 10.12677/acm.2024.1482309

tice, and venous thromboembolism (VTE) is a common complication. VTE includes deep venous thrombosis (VTE) and pulmonary embolism (PE). Numerous studies have shown that pulmonary thromboembolism (PE) is the second leading cause of death in lung cancer patients during hospitalization, after the cancer itself, with a mortality rate that increases by 2~8 times. At the same time, it seriously affects the patient's survival time and treatment costs. Adenocarcinoma of the lung is a pathological classification with the highest incidence of VTE in non-small cell lung cancer (NSCLC). However, due to the lack of specificity in symptoms and signs, only about 1/4 of patients in clinical practice have typical "triad" symptoms, which include difficulty breathing, hemoptysis, and chest pain. Therefore, the symptoms lack specificity and are difficult to identify, which can easily lead to misdiagnosis and missed diagnosis in clinical practice, posing a great threat to the patient's life safety and being one of the indicators of poor prognosis in lung cancer patients. Therefore, accurate prediction of pulmonary embolism in lung cancer patients is crucial. This review mainly focuses on the analysis of risk factors for PE formation in patients with lung adenocarcinoma and related treatment progress.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, Pulmonary Embolism, Risk Factors, Treatment Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 流行病学

在癌症患者中，静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是一种持续的全球健康负担，是肺癌患者除癌症进展以外第二死亡原因，死亡人数持续上升。大量研究表明，癌症患者发生 VTE 的风险显著增加，比普通人群高 7~9 倍。胰腺癌、脑癌、胃癌和卵巢癌是 VTE 发生风险最高的恶性肿瘤[1] [2]，其次是肺癌，但在日常临床工作中，由于肺癌的发病率较高，肺癌患者中 VTE 事件发生的绝对数量要明显高于其他癌症，其中，肺腺癌又是非小细胞肺癌中 VTE 发生率最高的病理类型。此外，大量研究表明肺腺癌是患者发生肺栓塞的独立危险因素，尤其是癌症分期达 II 期及以上患者发生率更高。

2. 发生机制

根据病理生理学 Virchow 三要素(也称 Virchow 三角)，考虑血栓形成符合以下三个基本条件或因素。(1) 血流淤滞：肿瘤实质对血管压迫、手术，以及晚期消耗状态、恶病质的肺癌患者长期卧床、活动减少等均可改变血流状态，导致血流淤滞。(2) 血管内皮损伤：肿瘤细胞可直接侵入血管，引起血管壁损伤、内皮剥脱或直接形成血栓；另外，肿瘤治疗过程中静脉置管、手术、化疗、放疗、靶向治疗等其他用药及干预也会引起血管内皮的损伤。(3) 高凝状态：1868 年 Trousseau 发现静脉血栓栓塞与恶性肿瘤密切相关。恶性肿瘤会分泌释放粘蛋白及促凝物质，如肿瘤促凝物质(cancer pro-coagulation, CP)、组织因子(tissue factor, TF)、纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、人纤维介素 2 (human fibrinogen-like protein2, HFGL2)等，破坏血管内皮，导致组织损伤，进而激活凝血系统；此外，手术、化疗等治疗手段干预及相关处理后卧床所致的运动量下降也可导致机体高凝状态[3] [4]。有关研究显示，肺腺癌合并 VTE 的发生也和相关基因突变表达有关，如 EGFR 基因突变患者 VTE 发生率要高于 EGFR 基因未突变者，肺腺癌 EGFR 突变阳性率达到 56%。

3. 危险因素

3.1. 患者自身危险因素

3.1.1. 年龄

年龄越大，癌症相关的 VTE 发生率越高，现已有大样本回顾性研究显示，年龄 > 66 岁是发生 PE 的潜在危险因素[5]。这可能与老年患者的基础疾病(如老年患者高发高血压、糖尿病等疾病)、不良生活习惯或活动量下降等因素相关。

3.1.2. 性别

目前大多数肺癌研究中尚未显示出性别对 VTE 发生风险的重要影响[6]。有研究结果表明，性别对肺癌、结直肠癌、胰腺癌、血液系统肿瘤及胃癌患者 VTE 发生的影响无明显差异[7]。

3.1.3. 种族

有研究表明，与黑人患者相比，亚洲人及白种人的 VTE 发生率较低[8]，可能与不同种族各基因表达及当地经济、医疗水平相关，但仍缺少研究数据，机制尚未明确。

3.1.4. 其他

多项研究证明，高 Hb (Hb > 140 g/L)、肥胖(BMI ≥ 30 kg/m^2，既往慢性阻塞性肺疾病[9]病史、静脉血栓形成或 PE 病史都是肺癌合并 PE 的危险因素。吸烟是肺癌的主要危险因素之一，也是老年肺癌患者发生 PE 的危险因素之一，但原理研究不一[9]-[11]。值得一提的是，有研究显示，吸烟虽然是肺癌及 PE 两种疾病的高危因素，却未被证明会增加肺癌合并 PE 的发生率；但也有研究显示，长期吸烟的老年肺癌患者，发生急性非大面积肺栓塞的危险性更大[12]。

3.2. 肿瘤本身相关危险因素

3.2.1. 组织学模型

肺癌可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两种类型。NSCLC 约占 80%~85%，包括鳞癌、腺癌、大细胞癌 3 种主要亚型。其中多项研究表明，腺癌是发生 PE 的独立危险因素[13]。有研究表明，肺癌各种亚型合并 PE 的发生率从高到低依次为：腺癌，鳞癌，小细胞癌，大细胞癌。这可能与腺癌细胞分泌大量粘蛋白及促凝物质有关[14]。

3.2.2. 分期

在肿瘤分期中，III~IV 期肺癌被认为是发生 PE 的危险因素[15]，有研究显示 III~IV 期肺癌患者发生肺栓塞的风险是 I~II 期患者的 2.97 倍[16]。这可能与晚期肺癌患者凝血酶、肿瘤促凝因子和细胞因子表达水平较高，发生凝血障碍和血栓形成的危险性增加有关[17]；也可能与凝血时间相对缩短、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)水平升高有关[18]。

3.2.3. 基因突变

有研究显示，在 3 种常见的肺癌基因变异(EGFR 突变、KRAS 突变、EML4/ALK 重排)中，EML4/ALK 重排被认为是 PE 发生的高危因素[19]，而 EGFR、KRAS 突变则并未表现出与 PE 有显著相关性[20]。但也有研究表明，EGFR 野生型与 VTE 风险增加相关，EGFR 野生型患者的 VTE 风险比 EGFR 突变型高 1.81 倍，其定论与机制尚未明确。

附：表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)；鼠类肉瘤病毒致癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)；棘皮动物微管相关蛋白 4/间变性淋巴瘤激酶(echinoderm microtubule associated protein-like 4/anaplastic lymphoma kinase, EML4/ALK)。

3.3. 治疗相关危险因素

3.3.1. 手术

国内外研究显示，无论术前是否进行预防性抗凝治疗，手术均为恶性肿瘤患者发生术后 VTE 的危险因素，患者发生 PE 的风险都很高[21]。在接受手术治疗的患者中，术后初期是 PE 的高发期，1 个月内发生的风险约为 1.3%。此外，接受全肺切除术的患者发生 PE 的概率比接受肺叶或节段切除术的患者更高。此外有研究表明，术中发生低体温以及术后住院期间呼吸机使用时间 > 3 d 均是胸部恶性肿瘤患者术后住院期间发生 VTE 的独立危险因素[22]。

3.3.2. 中心静脉导管(Central Venous Catheter, CVC)

CVC 是放置于大静脉中的一种血管内管，用途广泛，包括测量中心静脉压、建立输液通道、长期肠外营养、血液透析及肿瘤化疗等。有一项研究发现 PICC 是 CVC 增加 VTE 发生风险的 2.6 倍[23]。从患者自身、导管自身、血流动力学各因素来看，CVC 增加 PE 风险可能与穿刺损伤血管内皮、置管管路受压扭曲、置管后活动减少等因素有关。

3.3.3. 化疗

化疗是明确的肺癌合并 PE 的危险因素，尤其是含铂类药物的化疗方案，机制可能与直接损伤血管内皮，并且可以通过依赖蛋白质二硫键异构酶中的二硫键形成机制，参与组织因子的激活，进而增加促凝血活性有关[24]。研究显示，接受化疗治疗的肺癌患者合并 VTE 的风险是非化疗肺癌患者的 6~7 倍，合并 PE 的风险约为其他患者的 5.35 倍，目前常使用的抗血管生成药物如贝伐珠单抗较传统药物更易引起血栓，机制可能与药物导致 PAI-1 的大量表达有关[18]。此外，现有研究显示，肺癌患者治疗方案中的免疫治疗与 VTE 形成也有关联[25]。

3.4. 其他危险因素

有研究发现，下肢静脉曲张是肺癌发生 VTE 的危险因素。单因素分析显示，低蛋白血症与肺癌相关 VTE 的风险增加有关[26]。

4. 生物标志物

4.1. D-二聚体(D-Dimer, D-D)水平

D-二聚体是血栓形成公认的生物标志物，它是在纤维蛋白凝块被纤维蛋白溶解后降解形成的，并反映了凝血系统的活化。在临床工作中，D-二聚体的升高常常用于可疑 VTE 的辅助诊断，且 D-D 水平在正常范围内时，可帮助排除凝块的存在。D-D 水平与肺栓塞病情严重程度及预后联系紧密，并有前瞻性研究发现，肺栓塞风险较低者呈现低 D-D 水平[27]。有研究示，急性 PE 患者 D-D 水平与肺栓塞严重指数(pulmonary embolism severity index, PESI)呈正相关[28]，即 D-D 对 APE 危险分层有意义[27]。但在其他疾病中，如感染、创伤、充血性心力衰竭以及房颤的患者中也能观察到 D-D 水平升高，但 D-二聚体值正常是具有良好的肺栓塞阴性预测价值的指标。

4.2. 乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH)

LDH 属于糖酵解酶的一种，一般包含于心肌酶谱及肝功能检查中，是临床上常用的一项检查指标，对人体内组织细胞的能量代谢有重要的作用，临床上很多疾病，如心肌损伤、肝细胞损伤、恶性肿瘤及严重感染等情况出现，会使该数值升高。此类研究相对较少，但仍有研究发现 LDH 对确诊肺栓塞有一定参考意义[29]。APE 患者体内 LDH 等血清酶学及心肌标志物等指标显著升高，且升高程度与栓塞面积成

正比[30]，因此可作为检测 APE 的有效指标。

4.3. 肿瘤标记物

肿瘤标志物是一类在肿瘤细胞或者肿瘤相关细胞中产生或升高的物质，通常可在患者血液、尿液、组织或其他体液中被检测到，与肿瘤发生发展密切相关。部分研究提出肿瘤标志物与 VTE 有密切关联[23][31]。有研究指出，CA19-9、CA125、CEA 在不同程度的恶性肿瘤(如妇科恶性肿瘤)合并 VTE 患者中有明显统计学差异[32]，在临床工作中，对于肿瘤分期较晚的患者，可适当提高检测频率。也有部分学者针对肿瘤标志物对肺癌合并 PE 患者的预测意义进行研究，但总体较少，研究机制不明且结论不一。

4.4. 炎症反应

炎症反应已被证实在VTE中起重要作用，机制可能与促炎细胞因子诱导凝血组织因子激活凝血有关。近年来大量研究指出，肺栓塞患者的 NLR 明显高于无肺栓塞患者，且相对于单纯的白细胞计数来说，是更有意义的血管炎症指标。有研究同样得出上述结论，但该实验得出 NLR 对肺癌合并 APE 患者诊断敏感性为 69.57%，特异性为 64.41%，对预测 APE 价值不高[29]。此外，该实验研究 D-D、LDH、HBDH 与 NLR 这四项指标联合分析，特异性较前升高至 86.44%，故联合检测可作为诊断 APE 的预测指标[29]。此外，Wang 等[33]研究也表明 NLR 可作为 APE 患者预后的预测因子，有学者发现肺栓塞患者的 NLR 明显高于无肺栓塞患者。并有研究明确指出，血液计数分析的参数(白细胞和血小板计数升高和血红蛋白降低)已被证明在 VTE 风险预测中是有用的[34]。

5. 治疗与预防

多年来，国际指南推荐低分子量肝素(LMWHs)作为肺癌合并肺栓塞的一线治疗方法。有研究指出，对于老年患者，使用低分子肝素钙合并利伐沙班对患者行抗凝，治疗效果显著[35]。多项研究表明，上述二药联用，对于肺癌合并急性 PE 患者，临床治疗效果显著，可有效改善患者相关血气指标和凝血功能，且安全性可[36]，并可有效缩短症状消失时间，改善肺功能和血管内皮功能，减少不良反应发生[37]。有 Meta 分析示，预防性抗凝治疗并不能改善肺癌患者的预后，反而会增加患者出血风险，因此，个体化的治疗对患者是非常重要的[38]。研究显示，与华法林等维生素 K 拮抗剂相对比，低分子肝素在预防血栓复发方面具有更大的治疗效果，且出血风险更低[39]。肿瘤负荷较重的患者，如 CEA 升高、恶性胸腔积液、原有病灶扩散转移，在抑制肿瘤细胞本身的所有手段可能有助于治疗肺栓塞。

6. 展望

目前与肺癌与肺栓塞的相关研究较多，肺癌合并 PE 的机制复杂，涉及多种促凝物质、信号通路及突变基因等。年龄、肥胖、基础疾病、癌症亚型、癌症晚期、手术、化疗等治疗对肺癌患者合并发生肺栓塞有不同程度的干预及影响。PE 作为一种严重的，具有高发病率及死亡率的疾病[40]，年发病率为 60~70 人/10 万人，APE 在发病 1 个月以内的总体死亡率超过 10%，因肺癌患者体内处于高凝环境、血流淤滞、肿瘤细胞分泌粘蛋白及其他肿瘤促凝物质等因素，PE 发生率更高。现已有学者研究指出生物标志物对 VTE 的指导与预测有意义和价值，临床工作中对高危人群可适当提高检测频率。治疗方面，指南推荐低分子肝素作为肺腺癌合并肺栓塞的一线治疗，大量研究指出，联用低分子肝素钙和利伐沙班对肺癌合并肺栓塞患者行抗凝治疗，可改善肺功能、凝血功能及血管内皮功能，抗凝效果佳，安全性可。目前已有学者针对肺癌合并肺栓塞的机制、危险因素、生物标志物、治疗及预后展开研究，但受样本量、研究对象纳入标准及随访误差等影响，许多研究结果仍然需要大量前瞻性研究加以证实，这对肺癌患者合并 PE 的预防、诊断及治疗有重要意义。

基金项目

四川省科技计划项目：呼吸系统疾病全周期一体化管理平台(2023YFS0469)。

参考文献

[1] da Costa, W.L., Guffey, D., Oluyomi, A., Bandyo, R., Rosales, O., Wallace, C.D., *et al*. (2022) Patterns of Venous Thromboembolism Risk, Treatment, and Outcomes among Patients with Cancer from Uninsured and Vulnerable Populations. *American Journal of Hematology*, **97**, 1044-1054. https://doi.org/10.1002/ajh.26623

[2] 陈诗雨，罗专波. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症研究进展[J]. 临床荟萃, 2024, 39(4): 363-369.

[3] 林玲，吕静. 基于 Caprini 风险评估的快速康复外科对胸腔镜肺癌切除术后患者围手术期高凝状态及静脉血栓栓塞症的预防作用[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(5): 6-9.

[4] Ma, R., Bi, Y., Kou, J., Zhou, J. and Shi, J. (2017) Enhanced Procoagulant Activity of Platelets after Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Biology & Therapy*, **18**, 627-634. https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1345387

[5] Li, Y., Shen, L., Huang, W., Hu, X., Xie, D., Yang, J., *et al*. (2018) Prevalence and Risk Factors of Acute Pulmonary Embolism in Patients with Lung Cancer Surgery. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **44**, 334-340. https://doi.org/10.1055/s-0037-1612625

[6] Königsbrügge, O., Pabinger, I. and Ay, C. (2014) Risk Factors for Venous Thromboembolism in Cancer: Novel Findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thrombosis Research*, **133**, S39-S43. https://doi.org/10.1016/s0049-3848(14)50007-2

[7] Martín-Martos, F., Trujillo-Santos, J., del Toro, J., Bura-Riviere, A., Lorenzo, A., Barillari, G., *et al*. (2017) Gender Differences in Patients with Venous Thromboembolism and Five Common Sites of Cancer. *Thrombosis Research*, **151**, S16-S20. https://doi.org/10.1016/s0049-3848(17)30061-0

[8] Kuderer, N.M., Poniewierski, M.S., Culakova, E., Lyman, G.H., Khorana, A.A., *et al*. (2017) Predictors of Venous Thromboembolism and Early Mortality in Lung Cancer: Results from a Global Prospective Study (CANTARISK). *The Oncologist*, **23**, 247-255. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0205

[9] 黄平，刘汉芸，李玉红. 肺癌合并肺栓塞危险因素的 Meta 分析[J]. 临床荟萃, 2021, 36(12): 1061-1066.

[10] 吴巧莉，蔡晓平，吴月瑛，等. 影响肺癌患者合并肺栓塞的相关危险因素分析[J]. 中国现代医生，2021，59(32): 109-12.

[11] 崔凯，葛威，卢晨，等. 肺癌患者发生肺栓塞的相关危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(1): 96-100.

[12] 王林，黄璨，窦学军. 老年晚期肺癌并发急性非大面积肺栓塞的高危因素分析[J]. 安徽医药，2023，27(1): 100-103.

[13] Ma, L. and Wen, Z. (2017) Risk Factors and Prognosis of Pulmonary Embolism in Patients with Lung Cancer. *Medicine*, **96**, e6638. https://doi.org/10.1097/md.0000000000006638

[14] Geerts, W.H., Bergqvist, D., Pineo, G.F., Heit, J.A., Samama, C.M., Lassen, M.R., *et al*. (2008) Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, **133**, 381S-453S. https://doi.org/10.1378/chest.08-0656

[15] Junjun, L., Pei, W., Ying, Y. and Kui, S. (2020) Prognosis and Risk Factors in Older Patients with Lung Cancer and Pulmonary Embolism: A Propensity Score Matching Analysis. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 1272. https://doi.org/10.1038/s41598-020-58345-4

[16] 罗水妹，黄颂平，许白兰，等. 肺癌并发肺栓塞的危险因素及预后分析[J]. 广州医药, 2021, 52(2): 40-45.

[17] 王英芝，陈霄云，侯冬娇. 老年患者发生肺栓塞的危险因素及其预防措施分析[J]. 中国医院统计，2018，25(6): 474-475, 478.

[18] Chen, N., Ren, M., Li, R., Deng, X., Li, Y., Yan, K., *et al*. (2015) Bevacizumab Promotes Venous Thromboembolism through the Induction of PAI-1 in a Mouse Xenograft Model of Human Lung Carcinoma. *Molecular Cancer*, **14**, Article No. 140. https://doi.org/10.1186/s12943-015-0418-x

[19] Dou, F., Zhang, Y., Yi, J., Zhu, M., Zhang, S., Zhang, D., *et al*. (2020) Association of ALK Rearrangement and Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Cohort Study. *Thrombosis Research*, **186**, 36-41. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.12.009

[20] 徐恺，郑秀秀，金儿. 肺癌合并肺栓塞的研究进展[J]. 浙江医学, 2021, 43(13): 1470-1474.

[21] Sandri, A., Papagiannopoulos, K., Milton, R., *et al*. (2015) Major Morbidity after Video-Assisted Thoracic Surgery

Lung Resections: A Comparison between the European Society of Thoracic Surgeons Definition and the Thoracic Morbidity and Mortality System. *Journal of Thoracic Disease*, **7**, 1174-1180.

[22] 黑晓欢，张葆勋，翟梦芳，等. 肺癌患者术后住院期间发生肺栓塞的危险因素[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2023, 9(3): 300-303, 314.

[23] Saadeh, F.A., Norris, L., O'Toole, S. and Gleeson, N. (2013) Venous Thromboembolism in Ovarian Cancer: Incidence, Risk Factors and Impact on Survival. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **170**, 214-218. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.004

[24] Lysov, Z., Swystun, L.L., Kuruvilla, S., Arnold, A. and Liaw, P.C. (2015) Lung Cancer Chemotherapy Agents Increase Procoagulant Activity via Protein Disulfide Isomerase-Dependent Tissue Factor Decryption. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **26**, 36-45. https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000000145

[25] Moik, F., Chan, W.E., Wiedemann, S., Hoeller, C., Tuchmann, F., Aretin, M., *et al*. (2021) Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Venous and Arterial Thromboembolism in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Blood*, **137**, 1669-1678. https://doi.org/10.1182/blood.2020007878

[26] 王渝胜. sPESI 联合纤维蛋白原/白蛋白比值对急性非高危肺栓塞患者的预后价值[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021.

[27] 何丽，赵玲，施磊，等. 血浆 D-二聚体及纤维蛋白原对肺栓塞危险分层的意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2024, 17(1): 137-139.

[28] 黄凯丽，舒泸莹，周晓莲，等. 前白蛋白、白蛋白与 D-二聚体在急性肺栓塞病情严重程度及预后中的预测价值[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(7): 1206-1211.

[29] 李萍，苑群，闫莹，等. 血清学指标联合检测在急性肺栓塞诊断中的预警价值[J]. 宁夏医学杂志，2023，45(1): 26-29.

[30] 施旖旎，金小岩，罗克勤. 急性肺血栓栓塞血清酶学及肌钙蛋白 I 的变化研究[J]. 中国当代医药，2014，21(1): 131-133.

[31] Zhang, Y., Yang, Y., Chen, W., Guo, L., Liang, L., Zhai, Z., *et al*. (2014) Prevalence and Associations of VTE in Patients with Newly Diagnosed Lung Cancer. *Chest*, **146**, 650-658. https://doi.org/10.1378/chest.13-2379

[32] 闵翼，许雄伟. 妇科肿瘤患者抗凝药物预防静脉血栓栓塞的现况特点及合理性分析[J]. 中国医药科学，2019, 9(7): 57-60.

[33] Wang, Q., Ma, J., Jiang, Z. and Ming, L. (2018) Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Angiology*, **37**, 4-11. https://doi.org/10.23736/s0392-9590.17.03848-2

[34] 王子琛，赵杰，贾晓民，等. 血清肿瘤标志物联合 D-二聚体对 NSCLC 患者 VTE 的诊断[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(0): 162-166.

[35] 陈粟. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年晚期肺癌合并肺栓塞的效果观察[J]. 中国实用医药，2022，17(21): 22-25.

[36] 潘运昌，卢璐春，林瑞娟，等. 低分子量肝素钙与利伐沙班联合治疗肺癌合并急性肺栓塞患者的效果[J]. 中外医疗, 2024, 43(1): 12-16.

[37] 焦建华，李霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的效果及对凝血功能、血管内皮功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 49-54.

[38] Zhang, M., Wu, S. and Hu, C. (2020) Do Lung Cancer Patients Require Routine Anticoagulation Treatment? A Meta-Analysis. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-14. https://doi.org/10.1177/0300060519896919

[39] Lyman, G.H., Bohlke, K., Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Lee, A.Y., Arcelus, J.I., *et al*. (2015) Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 654-656. https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.7351

[40] Murphy, C.G., Moran, D.E., Gerstenmaier, J.F., Bruce-Brand, R., O'Toole, G.C., O'Rourke, S.K., *et al*. (2016) Evaluation of the Incidence of Pulmonary Embolus in the Early Postoperative Period Following Cemented Hemiarthroplasty. *HIP International*, **26**, 295-300. https://doi.org/10.5301/hipint.5000341