

# 恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞症的研究分析

李朝坤<sup>1</sup>, 孙自强<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院血管外科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年4月9日; 录用日期: 2026年5月2日; 发布日期: 2026年5月12日

## 摘要

恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞症(cancer-associated venous thromboembolism, CAT)是肿瘤患者治疗过程中重要的并发症, 兼具高发生率、高复发风险与较高出血代价等特点。与普通人群相比, 肿瘤患者的VTE发生风险显著增高, 且CAT的发生与更差的肿瘤结局相伴随。CAT的病理生理基础并非单一因素所致, 而是肿瘤促凝效应、炎症-凝血轴激活、血小板/内皮细胞功能异常以及纤溶抑制等多通路耦合的结果。近年来, 随机对照试验与临床实践指南的持续更新推动了CAT管理策略的发展: 低分子肝素(LMWH)长期作为治疗基石, 直接口服抗凝药(DOACs)在多个关键研究中显示出与LMWH相当的疗效甚至潜在优势, 但其安全性在不同肿瘤亚型与解剖部位之间呈现差异, 提示需将出血风险与肿瘤相关因素纳入个体化决策。本文围绕CAT的流行病学与临床负担、机制框架、诊断路径及治疗策略(含预防与治疗、疗程与随访)进行系统归纳, 并总结当前证据体系的主要争议点与未来研究方向。

## 关键词

恶性肿瘤, 静脉血栓栓塞症, 癌症相关凝血, 低分子肝素, 直接口服抗凝药, 出血风险, 血小板减少

# Research Analysis of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Chaokun Li<sup>1</sup>, Ziqiang Sun<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: April 9, 2026; accepted: May 2, 2026; published: May 12, 2026

## Abstract

Cancer-Associated venous thromboembolism (CAT) is an important complication during the

\*通讯作者。

文章引用: 李朝坤, 孙自强. 恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞症的研究分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 670-675.

DOI: 10.12677/acm.2026.1651859

treatment of patients with malignant tumors. It is characterized by a high incidence, a high risk of recurrence, and a considerable risk of bleeding. Compared with the general population, patients with cancer have a significantly increased risk of VTE. The occurrence of CAT is also associated with poorer oncological outcomes. The pathophysiological basis of CAT is not driven by a single factor. Instead, it results from the interaction of multiple mechanisms, including tumor-related procoagulant activity, activation of the inflammation-coagulation axis, dysfunction of platelets and endothelial cells, and suppression of fibrinolysis. In recent years, continuous updates from randomized controlled trials and clinical practice guidelines have promoted the evolution of CAT management strategies. Low-molecular-weight heparin (LMWH) has long been the cornerstone of treatment. Direct oral anticoagulants (DOACs) have shown comparable efficacy, and in some studies even potential advantages over LMWH. However, their safety varies across different tumor subtypes and anatomical sites. This finding suggests that bleeding risk and tumor-related factors should be incorporated into individualized decision-making. This article provides a systematic overview of the epidemiology and clinical burden of CAT, its mechanistic framework, diagnostic pathways, and treatment strategies, including prevention, therapy, duration of treatment, and follow-up. It also summarizes the major controversies in the current evidence base and outlines future research directions.

## Keywords

Cancer, Venous Thromboembolism, Cancer-Associated Thrombosis, Low-Molecular-Weight Heparin, Direct Oral Anticoagulants, Bleeding Risk, Thrombocytopenia

Copyright © 2026 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. 引言

静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(Deep vein thrombosis, DVT)与肺栓塞(Pulmonary embolism, PE), 其在肿瘤患者中的发生构成了临床实践的长期难题。恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞症(cancer-associated venous thromboembolism, CAT)的研究价值不仅在于其作为并发症的流行病学特征, 更在于其可作为肿瘤自然史与治疗反应的“旁观指标”: CAT 既可能反映肿瘤促凝微环境的强度, 也可能通过增加住院时间、诱发出血并发症或导致治疗中断而影响肿瘤治疗连续性。既往综述与观察性研究提示, VTE 与肿瘤患者死亡风险升高相关, 并可在部分队列中解释一定比例的早期死亡负担[1]-[3]。从治疗策略演进看, CAT 管理经历了从传统维生素 K 拮抗剂(Vitamin K antagonists, VKA)到低分子肝素(Low-Molecular-Weight Heparin, LMWH)、再到直接口服抗凝药(Direct Oral Anticoagulants, DOACs)的关键转变。CLOT 研究确立 LMWH 在肿瘤相关急性 VTE 二级预防中的优势地位[4]。随后, Hokusai VTE Cancer、SELECT-D 与 CARAVAGGIO 等试验在疗效上支持部分 DOACs 对 LMWH 的非劣或可比, 并在安全性上暴露出与肿瘤部位相关的出血风险差异[5]-[7]。围绕这些差异, 临床指南不断强化“基于肿瘤与出血风险的药物选择”理念; 同时, 对血小板减少等高风险情境的管理提出更为细化的建议[7]-[9]。因此, CAT 的研究分析应从“抗凝有效性”扩展至“抗凝安全边界与风险分层框架”的综合理解。

## 2. 流行病学与临床负担

肿瘤相关 VTE 的总体风险高于普通人群, 且存在显著的时间与分层异质性。Lyman 在综述中指出, VTE 风险在肿瘤自然史中并非恒定, 住院期间与疾病复发/进展阶段风险相对更高; 肿瘤类型(如胰腺癌、

脑肿瘤、淋巴瘤等)与转移状态与 VTE 发生密切相关[1]。在队列研究中, VTE 的发生可预测不良结局。Sorensen 等报道了与 VTE 相关的肿瘤预后差异[2]; Chew 等从常见肿瘤中评估 VTE 对生存的影响, 提示 VTE 诊断可作为早期预后恶化的强信号[3]。

临床负担方面, CAT 涉及医疗资源消耗与成本增加, 包括反复急诊/住院、影像学检查、抗凝相关监测与出血处理等。Elting 等评估 DVT 相关结局显示, 肿瘤患者发生 DVT 后的医疗负担更高, 并伴随更复杂的治疗路径[10]。此外, Prandoni 等的观察性研究提示, 肿瘤患者在抗凝治疗期间的复发血栓与大出血风险均较非恶性肿瘤显著增加[11]。从“治疗路径被扰动”的角度看, VTE 发生可导致化疗计划推迟或剂量调整, 从而进一步恶化总体结局。Khorana 等在化疗相关的前瞻性研究中提出, VTE 在接受化疗的门诊高风险人群中具有可识别性, 为后续风险模型与预防策略奠定基础[12]。

为了进一步实现“可操作的风险识别”, 研究者提出了多种风险预测工具, 其中 Khorana 评分为最具代表性的化疗相关 CAT 风险分层模型之一。该模型通过纳入肿瘤部位、血小板计数、血红蛋白水平/红细胞生成刺激剂使用、白细胞计数与体重指数等参数建立预测框架, 并在衍生与验证队列中显示出良好的区分度[12]。该类模型的价值在于将 CAT 从“事后治疗”逐步推向“事前干预”的策略研究方向。

### 3. 机制

CAT 的病理生理基础通常可归纳为促凝系统的持续激活与纤溶清除能力的相对受抑, 以及由炎症微环境介导的血栓形成放大效应。近年的机制综述提出了较为一致的通路框架: 组织因子(tissue factor, TF)、平足蛋白(podoplanin)、中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)以及纤溶抑制相关因子(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)共同构成 CAT 的重要机制支柱[13]。此框架强调“肿瘤类型 - 微环境 - 宿主反应”的耦合, 从而解释不同肿瘤亚型 VTE 发生率差异以及部分生物标志物潜在的风险预测价值。

TF 通路强调肿瘤细胞或肿瘤相关微囊泡携带促凝活性, 启动外源性凝血级联并促使凝血酶形成, 从而提高血栓形成概率。podoplanin 通过促进血小板活化与相关受体相互作用参与与血柁级联放大; NETs 通过提供结构支架并富集促凝因子, 加强局部凝血反应与血小板 - 中性粒细胞协同效应; PAI-1 则通过抑制纤溶过程, 使既成血栓更易持续与进展[13]。在此基础上, 炎症 - 凝血轴的激活使 CAT 更接近“慢性促凝状态”, 并在治疗阶段(如化疗导致组织损伤/炎症反应、手术诱导内皮功能改变、中心静脉导管相关血管内皮刺激等)呈现动态风险变化。

除肿瘤特异机制外, 宿主因素与治疗相关因素同样影响 CAT 风险。例如, 血液学异常(如血小板增高、白细胞增高、贫血及其伴随的 ESA 使用)在风险模型中具有预测价值, 提示“系统炎症与血液学表型”可能与 CAT 发生具有关联。Khorana 团队在化疗相关 CAT 风险模型建立中识别了多项可预测变量[12]; Bohlius 等的 meta 分析提示 ESA 使用与血栓风险升高存在关联[14]。这些证据与机制综述所强调的炎症 - 凝血耦合相互印证, 为后续生物标志物与可干预路径研究提供方向。

### 4. 诊断与治疗

CAT 的诊断遵循 VTE 的通用原则: 基于临床表现与影像学/实验室检查实现客观确认。对于肿瘤患者, 诊断后的关键环节在于进行风险 - 获益再评估, 尤其是将出血风险与肿瘤相关解剖部位、血小板水平、肾功能状态及合并用药纳入决策框架[8] [9]。因此, “诊断确证”之后的“治疗个体化”是 CAT 治疗研究的核心落点。

#### 4.1. 抗凝治疗的证据基础: LMWH 奠基与 DOACs 扩展

CLOT 研究奠定了 LMWH 在肿瘤相关急性 VTE 二级预防中的关键地位。与口服香豆素类相比, 达

肝素在 6 个月复发 VTE 率上更低, 且主要出血率差异不显著[4]。因此, LMWH 长期成为 CAT 治疗的参考标准。

DOACs 在 CAT 中的地位则通过多项随机试验逐步获得证据支持。Hokusai VTE Cancer 比较依度沙班与达肝素, 结果提示主要复合终点达到非劣, 并伴随特定肿瘤相关出血风险上升, 尤其与消化道肿瘤相关的出血增加信号更为突出[5]。SELECT-D 提示利伐沙班相较达肝素可降低 VTE 复发, 但临床相关非主要出血增加, 提示 DOACs 的安全性表现并非单一方向的“优于或等同”, 而是与患者与肿瘤亚型存在条件性差异[6]。CARAVAGGIO 进一步支持阿哌沙班在复发 VTE 方面不劣于达肝素, 且主要出血总体未见显著升高, 从而扩大了 DOACs 可选范围[7]。在特定研究设计与人群下, ADAM VTE 试验也提示阿哌沙班对达肝素具有非劣效应, 且主要出血风险可接受[15]。

从药理学角度看, LMWH 通过增强抗凝血酶(AT)对因子 Xa 与凝血酶 IIa 的抑制, 属对“共同通路下游”的间接抑制, 对 TF 启动后的凝血酶爆发具有广谱抑制作用, 但需皮下给药且依赖 AT 及肾功能等宿主因素[16]。DOACs 则按类别分别选择性的抑制凝血酶(如达比加群)或因子 Xa(如利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班等), 在药理学上更直接地作用于级联中的关键酶步骤, 口服便利、无需常规监测 INR, 但在肿瘤患者中需额外权衡药物相互作用、吸收与出血解剖部位[16]。因此, 同一套以 TF/NETs 为主的促栓背景, 可通过不同药物作用位点被“部分阻断”, 但并不能简单推断各药在肿瘤亚型中的安全性一致——尤其当肿瘤或治疗相关因素使黏膜血管完整性受损、或胃肠道局部促凝/炎症负荷升高时, 抗栓获益与出血风险的平衡可能在不同 DOACs 与 LMWH 之间呈现差异[16]。TF/NETs 等通路提高血栓形成风险且直接 Xa 抑制“强效抑制凝血酶生成”的同时, 也可能在黏膜高负荷区域放大临床中的可见出血; 而 LMWH 的药代动力学与抗栓谱系、以及不同 DOACs 的药物相互作用差异, 可部分解释为何同为抗凝、却在不同试验与肿瘤部位中呈现差异化的出血谱[5][6][16]。因此, 指南在 CAT 治疗中强调个体化选择(包括活动肿瘤、出血风险、器官功能与合并用药), 而非将 DOACs 视为与 LMWH 完全可互换的单一类别[16]。

综合上述试验与指南更新, 当前临床共识倾向于: DOACs 可作为 CAT 治疗的重要选项, 但药物选择必须考虑肿瘤部位与出血风险谱。CHEST 2016 指南在癌症相关 VTE 中仍更倾向 LMWH 优先, 但承认 DOACs 在部分情境下的替代可能[17]。ASH 2021 与 ASCO 2023 更新进一步细化了 DOACs 与 LMWH 在不同风险结构中的应用边界[8][9]。

#### 4.2. 疗程与持续策略: 与肿瘤活动状态相耦合

CAT 不同于部分短时长 VTE 管理问题, 其核心挑战在于肿瘤活动状态常持续存在或反复变化。治疗持续时间需结合肿瘤进展、治疗方案调整、复发风险与出血风险动态演变进行决策。指南一般建议在“肿瘤活动期/持续促凝状态”中采取更长疗程策略, 并在出血风险显著变化或合并特殊风险因素时进行再评估[8][9]。因此, CAT 的研究重点逐渐从固定时长比较转向“风险随时间变化下的策略选择”。

#### 4.3. 预防与围手术期延续预防

CAT 预防策略研究亦在不断演进。对于肿瘤手术患者, 围手术期抗栓预防不仅关乎住院期间结局, 也关乎出院后残余风险。PROLAPS II 研究在结直肠癌腹腔镜手术后评估利伐沙班延续预防的获益, 结果显示延续预防可降低复合结局并未显示主要出血显著增加[18]。ASCO 2023 更新在此类证据支持下, 将部分口服因子 Xa 抑制剂纳入术后延续预防选项框架[9]。

#### 4.4. 高风险情境: 血小板减少与出血风险管理的关键性

在临床中, 血小板减少与出血风险上升往往成为抗凝可行性的主要限制因素。ISTH SSC 发布的血小板减少相关 CAT 管理指导强调: 血栓风险在血小板下降时未必同步下降, 且抗凝的风险 - 获益需要结构

化评估与分层执行[7]。该类建议的价值在于为临床提供“可执行的调整原则”，而非单纯停/不止抗凝的二元答案。由此也提示：CAT 研究的未来不仅在于新药疗效比较，更在于针对高风险亚群的前瞻性证据积累与标准化结局定义。

此外，DOACs 与不同肿瘤部位出血风险差异的临床意义在于：同一种 CAT 治疗选择在不同肿瘤亚型中可能表现出不同的安全性谱。Hokusai VTE Cancer 与 SELECT-D 的结果均显示出血增加信号可能与消化道相关因素更为相关，而 CARAVAGGIO 提示阿哌沙班总体主要出血风险可接受，从而支持指南在药物选择时强调部位与风险匹配[5]-[7]。ISTH 关于 DOACs 在 CAT 治疗中的指导也强调，DOAC 便利性并不替代对出血风险、器官功能与药物相互作用的评估[16]。

## 5. 小结及展望

CAT 的研究进展可概括为三条主线。第一，流行病学与临床负担证据持续强化了 VTE 发生与肿瘤不良预后的相关性，并揭示了风险在肿瘤自然史中的动态变化特征[1]-[3]。第二，机制研究形成了以 TF、podoplanin、NETs 与 PAI-1 为核心的通路框架，解释了肿瘤类型差异与促凝/抑纤溶耦合机制，为生物标志物与潜在干预靶点提供理论支撑[13]。第三，治疗证据体系经历了 LMWH 奠基到 DOACs 扩展的关键阶段：CLOT 确立 LMWH 疗效优势，Hokusai VTE Cancer、SELECT-D 与 CARAVAGGIO/ADAM VTE 支持 DOACs 的疗效可比或部分优势，但出血谱在肿瘤部位间存在差异，因此指南逐步强化“基于肿瘤与出血风险的个体化选择”理念[4]-[7][15]。同时，血小板减少情境下的管理已从经验性操作走向更结构化的国际指导，提示未来研究应更关注高风险亚群的前瞻证据积累[7]。

总体而言，CAT 的研究已从“是否值得抗凝”转向“如何在复杂风险结构中安全有效地抗凝”。在未来，仍需要更多机制-临床结局链条更紧密的研究，以提升风险预测准确度并优化个体化用药策略，从而降低复发与出血双重不良结局的综合负担。

## 参考文献

- [1] Lyman, G.H. (2011) Venous Thromboembolism in the Patient with Cancer: Focus on Burden of Disease and Benefits of Thromboprophylaxis. *Cancer*, **117**, 1334-1349. <https://doi.org/10.1002/cncr.25714>
- [2] Sørensen, H.T., Møllekjær, L., Olsen, J.H. and Baron, J.A. (2000) Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, **343**, 1846-1850. <https://doi.org/10.1056/nejm200012213432504>
- [3] Chew, H.K., Wun, T., Harvey, D., Zhou, H. and White, R.H. (2006) Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival among Patients with Common Cancers. *Archives of Internal Medicine*, **166**, 458-464. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>
- [4] Lee, A.Y.Y., Levine, M.N., Baker, R.I., Bowden, C., Kakkar, A.K., Prins, M., et al. (2003) Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*, **349**, 146-153. <https://doi.org/10.1056/nejmoa025313>
- [5] Raskob, G.E., van Es, N., Verhamme, P., Carrier, M., Di Nisio, M., Garcia, D., et al. (2018) Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, **378**, 615-624. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711948>
- [6] Young, A.M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., et al. (2018) Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2017-2023. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.8034>
- [7] Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M.V., Connors, J.M., et al. (2020) Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1599-1607. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915103>
- [8] Key, N.S., Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Bohlke, K., Lee, A.Y.Y., Arcelus, J.I., et al. (2023) Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3063-3071. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00294>
- [9] Lyman, G.H., Carrier, M., Ay, C., Di Nisio, M., Hicks, L.K., Khorana, A.A., et al. (2021) American Society of

- 
- Hematology 2021 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Prevention and Treatment in Patients with Cancer. *Blood Advances*, **5**, 927-974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
- [10] Elting, L.S., Escalante, C.P., Cooksley, C., Avritscher, E.B.C., Kurtin, D., Hamblin, L., *et al.* (2004) Outcomes and Cost of Deep Venous Thrombosis among Patients with Cancer. *Archives of Internal Medicine*, **164**, 1653-1661. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.15.1653>
- [11] Prandoni, P., Lensing, A.W.A., Piccioli, A., Bernardi, E., Simioni, P., Girolami, B., *et al.* (2002) Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding Complications during Anticoagulant Treatment in Patients with Cancer and Venous Thrombosis. *Blood*, **100**, 3484-3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>
- [12] Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Culakova, E., Lyman, G.H. and Francis, C.W. (2008) Development and Validation of a Predictive Model for Chemotherapy-Associated Thrombosis. *Blood*, **111**, 4902-4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
- [13] Hisada, Y. and Mackman, N. (2023) Mechanisms of Cancer-Associated Thrombosis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, **7**, Article ID: 100123. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100123>
- [14] Bohlius, J., Wilson, J., Seidenfeld, J., Piper, M., Schwarzer, G., Sandercock, J., *et al.* (2006) Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **98**, 708-714. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj189>
- [15] McBane, R.D., Wysokinski, W.E., Le-Rademacher, J.G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., *et al.* (2020) Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy-Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 411-421. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>
- [16] Khorana, A.A., Noble, S., Lee, A.Y.Y., Soff, G., Meyer, G., O'Connell, C., *et al.* (2018) Role of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 1891-1894. <https://doi.org/10.1111/jth.14219>
- [17] Becattini, C., Pace, U., Rondelli, F., Delrio, P., Ceccarelli, G., Boncompagni, M., *et al.* (2020) Rivaroxaban for Extended Antithrombotic Prophylaxis after Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. Design of the PRO-LAPS II Study. *European Journal of Internal Medicine*, **72**, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.11.015>
- [18] Becattini, C., Pace, U., Pirozzi, F., Donini, A., Avruscio, G., Rondelli, F., *et al.* (2022) Rivaroxaban vs Placebo for Extended Antithrombotic Prophylaxis after Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. *Blood*, **140**, 900-908. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015796>