

抗凝药物预防与治疗肿瘤患者静脉血栓栓塞症的研究进展^Δ

李萍*,李明春,王春燕[#](中国人民解放军海军第九七一医院药剂科,山东青岛 266071)

中图分类号 R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)23-2932-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.23.21

摘要 目的:综述抗凝药物预防和治疗肿瘤患者静脉血栓栓塞症(VTE)的研究进展,为VTE的临床防治提供参考。方法:以“肿瘤”“静脉血栓栓塞症”“抗凝药物”“Tumour”“Cancer”“Venous thromboembolism”“Anticoagulant drugs”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询2010年1月—2020年5月发表的相关文献,归纳抗凝药物预防和治疗肿瘤患者VTE的研究进展。结果与结论:目前临床常用的抗凝药物包括低分子肝素、Xa因子抑制剂、华法林等。无论是预防还是治疗肿瘤患者VTE,低分子肝素都是首选药物,但其皮下注射的给药方式并不十分方便,且在严重肾功能衰竭的患者中不推荐使用。经典口服抗凝药物华法林由于影响因素(如其他药物、机体状态)较多并未在肿瘤患者VTE治疗中得到首选的推荐,且需检测国际标准化比值、起效慢、体内清除时间长。口服直接Xa因子抑制剂在肿瘤患者VTE预防和治疗方面显示出有利的风险效益,首选用于血栓风险高、出血风险低的人群。

关键词 肿瘤患者;静脉血栓栓塞症;抗凝药物;预防;治疗;研究进展

静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞症(PE),是肿瘤患

者的重要并发症之一,也是导致肿瘤患者死亡的重要原因之一^[1]。肿瘤患者的VTE发生率为4%~20%,是非

- 离子自由基能力及其构效关系[J]. 中国医药导报, 2014, 11(29):7-10.
- [33] HUTTLIN EL, HEGEMAN AD, SUSSMAN MR. Chapter 20 metabolic labeling approaches for the relative quantification of proteins[J]. *Compr Anal Chem*, 2008. DOI: org/10.1016/S0166-526X(08)00220-1.
- [34] ZHANG H, TSAO R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects[J]. *Curr Opin Food Sci*, 2016. DOI: 10.1016/j.cofs.2016.02.002.
- [35] KAO TH, HUANG C, CHEN B. Functional components in *Luffa cylindrica* and their effects on anti-inflammation of macrophage cells[J]. *Food Chem*, 2012, 135(2): 386-395.
- [36] 文祎,蔡淑娴,黄建安. 茶叶活性成分的抗炎作用及其机制研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(10): 3925-3930.
- [37] FARHADI F, KHAMENEH B, IRANSHAHI M, et al. Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship: an update review[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(1): 13-40.
- [38] ONYEBULE FA, OKOYE CI, CHUKWUNWEJIM CR, et al. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activities of the leaf extracts of *Luffa cylindrica*[J]. *J Health Sci*, 2018, 8(2): 101-109.
- [39] YAO YS, LI TD, ZENG ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 1-6.
- [40] 孙亮亮,谢虹,张艳芳,等. 饮酒与糖尿病及其心血管疾病关系的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(2): 123-126.
- [41] 潘永勤,李菁,朱伟杰,等. 丝瓜降血脂及抗氧化作用的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(5): 873-877.
- [42] TORRE LA, SIEGEL RL, WARD EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends: an update[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 16-27.
- [43] ZHANG Q, CUI C, CHEN CQ, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic activities of *Alpinia oxyphylla* on HepG2 cells through ROS-mediated signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015. DOI: 10.1016/j.jep.2015.03.073.
- [44] 伊娟娟,王振宇,曲航,等. 植物多酚抗肿瘤活性及其机制研究进展[J]. 食品工业科技, 2016, 37(18): 391-395.
- [45] ABDEL-SALAM IM, ASHMAWY AM, HILLAL AM, et al. Chemical composition of aqueous ethanol extract of *Luffa cylindrica* leaves and its effect on representation of Caspase-8, Caspase-3, and the proliferation marker Ki67 in intrinsic molecular subtypes of breast cancer in vitro[J]. *Chem Biodivers*, 2018, 15(8): 1-21.

^Δ基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR201702220136)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0532-51870213。

E-mail: lipingjixf@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0532-51870213。E-mail: wangchunyan401@126.com

(收稿日期:2020-07-26 修回日期:2020-11-04)

(编辑:罗 瑞)

肿瘤患者的4~7倍,其中恶性血液病患者发生DVT/PE的风险最高,其次是肺癌和胃肠道恶性肿瘤患者^[2]。肿瘤患者的凝血系统常被激活而处于高凝状态,这不仅会促进肿瘤细胞的生长和转移,还可能提高VTE的发病率、病死率和医保支出^[3]。因此,选择适宜的抗凝药物对肿瘤患者VTE进行预防与治疗具有重大意义。基于此,笔者以“肿瘤”“静脉血栓栓塞症”“抗凝药物”“Tumour”“Cancer”“Venous thromboembolism”“Anticoagulant drugs”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询2010年1月—2020年5月发表的相关文献,归纳总结抗凝药物预防和治疗肿瘤患者VTE的研究进展,以期为临床用药提供参考。

1 常用的抗凝药物

1.1 普通肝素(UFH)

UFH自1916年被发现以来,在抗凝治疗领域经久不衰。UFH是各种分子量肝素的不均匀混合物,其分子量为3 000~30 000 Da,平均约为15 000 Da。UFH抗凝作用主要是通过与其凝血酶Ⅲ(ATⅢ)相互作用而实现的^[4]。该药口服无效,需要静脉或皮下给药。其优点是起效快、半衰期短、血浆清除率快;不利因素是治疗时需要监测活化部分凝血酶时间(APTT)来调整剂量,最佳使用剂量是使APTT较正常值延长1.5~2.5倍^[5]。另外,少数使用者(0.2%~2.7%)可能发生肝素诱导性血小板(HIT)减少,这是一种由抗体介导的不良反应,最终结果是消耗性血小板减少和严重的血栓状态^[6]。

1.2 低分子肝素(LMWH)

LMWH是从UFH分离或降解而来的具有较低分子量的组分或片段,分子量一般为4 000~6 000 Da,目前国内供应的制剂有依诺肝素钠(Enoxaparin sodium)、达肝素钠(Dalteparin sodium)和那屈肝素钙(Nadroparin calcium)等^[6]。LMWH具有明显而持久的抗血栓作用,其机制在于通过与ATⅢ及其复合物结合,加强对凝血因子Xa、Ⅱa的抑制作用。因为该药能较强地抑制凝血因子Xa的活性,而抑制凝血酶(凝血因子Ⅱa)的能力较弱,因此在发挥抗栓作用的同时引起出血的危险性较小^[5]。体外作用的强弱通常以凝血因子Xa/Ⅱa的比值表示,一般认为该值越大,药物抗栓作用越强、出血倾向越小。随着分子量的降低,LMWH对抗凝血因子Xa的作用增强,而对抗凝血因子Ⅱa的作用减弱,LMWH标准品的凝血因子Xa/Ⅱa的比值为2:1~4:1(而UFH为1:1),且由于制备方法不同,不同LMWH凝血因子Xa/Ⅱa的比值也各异,如依诺肝素钠和那屈肝素钙该比值为4:1,达肝素钠为2.2:1^[6]。

与UFH相比,LMWH有更高的生物利用度(约为

90%,而UFH仅为29%),半衰期也延长到了4 h(UFH为1 h),另外其抗凝作用增强、皮下注射易吸收,且不需监测APTT或者国际标准化比值(INR),因而LMWH在防治血栓方面备受重视^[7]。1项最新的Meta分析共纳入6项研究(其中包括446例肿瘤患者),结果显示使用LMWH肠外抗凝治疗组的肿瘤患者病死率比普通肝素组降低得更多[比值比(OR)=0.53,95%置信区间(CI)(0.33,0.85), $P=0.009$]^[8]。另外,1项Meta分析评估了肿瘤患者开始抗凝治疗的前5~10 d的效果,并分析了患者3个月的病死率与VTE的复发率,结果显示与UFH组相比,LMWH组患者在病死率[相对危险度(RR)=0.66,95% CI(0.40,1.10), $P=0.11$]和VTE复发率[RR=0.69,95% CI(0.27,1.76), $P=0.44$]方面的差异无统计学意义^[9]。另外,LMWH和UFH的逆转药物都是鱼精蛋白,因为鱼精蛋白具有强碱性基团,能与强酸性的肝素结合形成无活性的稳定复合物,使肝素失去抗凝血能力^[4]。总体来说,LMWH在肿瘤患者抗凝治疗方面的优势明显,其中达肝素钠数据较充足,因此美国国家肿瘤综合网(NCCN)临床实践指南推荐达肝素钠作为胃或胃食管病变患者的首选肠外抗凝药物,其次是依诺肝素钠^[10]。

1.3 Xa因子抑制剂

Xa因子抑制剂为新型口服抗凝药物,即非维生素K拮抗剂类口服抗凝药(NOACs),可通过选择性地与Xa因子活性位点结合来达到阻断活性位点与底物相互作用的目的,从而抑制凝血酶原活性、延长凝血时间^[4]。其代表药物如阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班等已用于非肿瘤患者的VTE治疗^[11]。Raskob GE等^[12]设计了1项包括1 050例肿瘤VTE患者的随机对照试验,研究终点是12个月内VTE的复发率和主要出血事件。结果显示,艾多沙班组患者复发率低于达肝素组(7.9% vs. 11.3%, $P=0.09$),主要出血事件发生率高于达肝素组(6.9% vs. 4.0%, $P=0.04$)。另一项研究将406例肿瘤VTE患者随机分为利伐沙班组和达肝素组,结果显示利伐沙班组患者6个月内VTE复发率为4.0%,明显低于达肝素组的11.0%^[13]。该研究虽然将出血风险较高的上消化道恶性肿瘤患者排除在外,但是利伐沙班组患者主要出血事件发生率仍然高于达肝素组(13% vs. 4%)。Mcbane R等^[14]研究了阿哌沙班和达肝素对肿瘤患者VTE的复发率和主要出血事件的影响,结果显示6个月内阿哌沙班组复发率略低于达肝素组[0.7% vs. 6.3%, $P=0.028$],且大出血事件发生率也低于达肝素组[0 vs. 1.4%, $P=0.138$]。上述研究结果均表明,Xa因子抑制剂在预防肿瘤患者VTE复发方面略优于达肝素,出血风险与达肝素钠无显著性差异,但阿哌沙班和艾多沙班

出血风险较低,利伐沙班出血风险较高。因此,在肿瘤患者治疗VTE中,NCCN指南对阿哌沙班和艾多沙班的推荐等级高于利伐沙班。总体来说,Xa因子抑制剂口服起效快,与食物和常用药物之间相互作用较少,无须监测常规凝血指标;且剂量的个体差异小,只需固定剂量服用,对医师和患者均较方便^[15],现已成为治疗和预防VTE的首选药物之一。另外,Xa因子抑制剂的特异性拮抗剂为Andexxa[®],该药在我国尚未上市,因此要逆转Xa因子抑制剂引起的出血状况时,需要立即停药,并采取静脉注射活化凝血酶原复合物等措施^[1]。此外,磺达肝癸钠是化学合成的戊多糖,可间接抑制Xa因子,选择性地与ATⅢ结合,抑制血栓的形成和发展,其皮下给药后吸收迅速、完全^[4]。1项Meta分析结果显示,磺达肝癸钠在治疗VTE的病死率和复发率方面与UFH比较差异无统计学意义($P>0.05$),可作为LMWH的替代药物^[16]。另外,静脉给予重组人Ⅶ因子(90 μg/kg)可以逆转治疗剂量的磺达肝癸钠的作用^[1]。

1.4 达比加群酯

作为第一个被批准上市的NOACs,达比加群酯是一种竞争性、选择性和可逆转的直接凝血酶抑制药。该药为前体药物,口服给药后主要在肝脏、血浆中经非特异性酯酶迅速且完全地转化为活性代谢产物达比加群;后者与凝血酶的特异性位点结合,抑制凝血因子Ⅱa活性,阻止血小板聚集,发挥抗凝作用^[17]。达比加群酯能够用于肿瘤患者VTE的治疗,是基于Schulman S等^[18]的研究。该研究合并了2项比较达比加群和华法林治疗急性VTE的随机对照试验(包括335例肿瘤患者),结果显示在肿瘤患者中,达比加群酯具有与华法林相似的临床疗效,两者预防静脉血栓栓塞复发或出血的情况相似。

但该研究尚未将达比加群的疗效与LMWH进行比较。NCCN指南推荐在治疗肿瘤患者VTE时,达比加群酯是在阿哌沙班和艾多沙班不适用的情况下可选择口服抗凝药物^[10]。另外,达比加群酯的特异性逆转剂为依达赛珠单抗,是一种单克隆抗体片段,能结合游离的及与凝血酶结合的达比加群,且亲和力比达比加群高350倍,能有效地抑制达比加群酯抗凝能力^[19]。

1.5 华法林

华法林为香豆素类口服抗凝药物,化学结构与维生素K相似,该药可以抑制维生素K参与的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X的合成,从而抑制血液凝固^[4]。在过去的半个多世纪,华法林一直是口服抗凝药物的主要代表,其疗效确切、价格低廉,缺点是起效慢、需要频繁监测INR以获得稳态,同时受食物的影响大。虽然与口服Xa因子抑制剂在抗凝效果方面研究结果相似^[20],但由于华法林使用中的不方便性,NCCN指南并没有将其推荐为首选药物^[10],但如果患者更多考虑经济状况,华法林依然是不错的选择^[21-22]。

抗凝药物预防和治疗肿瘤患者VTE的使用方法及注意事项^[23]见表1。

2 肿瘤患者VTE的预防

恶性肿瘤本身即为VTE的重要高危因素,恶性肿瘤细胞及其产物可与宿主细胞相互作用导致高凝状态,引起机体防御血栓形成的功能减退^[24]。肿瘤诊断初期,VTE的发生风险最高。恶性血液系统疾病,特别是淋巴瘤与VTE的发生显著相关^[23]。另外,肿瘤化疗、激素治疗特别是他莫昔芬与红细胞刺激因子等也可增加VTE的发生风险^[25]。因此,如何评估肿瘤患者VTE发生风险并及时预防显得尤为重要。Khorana AA等^[11]构建的模

表1 抗凝药物预防和治疗肿瘤患者VTE的使用方法及注意事项

药物	VTE预防	VTE治疗	注意事项
达肝素钠	5 000 U皮下注射,qd	200 U/kg皮下注射,qd;30 d后150 U/kg皮下注射,qd	肾小球滤过率(GFR)<30 mL/min者禁用 绝对禁忌证:近期急性肝素诱导性血小板减少症(HIT) 相对禁忌证:既往HIT史
依诺肝素钠	40 mg皮下注射,qd	1 mg/kg皮下注射,q12 h;30 d后1.5 mg/kg皮下注射,qd	绝对禁忌证:近期急性HIT 相对禁忌证:既往HIT史
UFH	5 000 U皮下注射,q8 h	静脉给药,负荷剂量80 U/kg,继以18 U/(kg·h)输注,治疗目标为使APTT达到2.0~2.5倍正常值	绝对禁忌证:近期急性HIT 相对禁忌证:既往HIT史
磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	体质量为50~100 kg时7.5 mg皮下注射,qd;体质量<50 kg时5 mg皮下注射,qd;体质量>100 kg时10 mg皮下注射,qd	GFR<30 mL/min者禁用;GFR 30~50 mL/min,体质量<50 kg或年龄>75岁的患者慎用
利伐沙班	10 mg口服,qd	15 mg口服,bid;3周后20 mg口服,qd	禁忌证:GFR<30 mL/min;丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)>3倍正常值上限(ULN) 细胞色素(CYP)3A4和P-糖蛋白(P-gp)强抑制剂或诱导剂
阿哌沙班	2.5 mg口服,bid	10 mg口服,bid;7 d后5 mg口服,bid	禁忌证:GFR<25 mL/min;ALT或AST>2倍ULN;总胆红素>1.5倍ULN;CYP3A4和P-gp强抑制剂或诱导剂
艾多沙班		肠外抗凝至少5 d,然后改为60 mg口服,qd	禁忌证:GFR<30 mL/min;P-gp的诱导剂或抑制剂
达比加群酯		肠外抗凝至少5 d,然后改为150 mg口服,bid	禁忌证:GFR<30 mL/min;ALT或AST>3倍ULN;P-gp的诱导剂或抑制剂
华法林	2.5~5 mg口服,qd,调整INR至2~3	2.5~5 mg口服,qd,首先联合LMWH、磺达肝癸钠或UFH桥接,调整INR至2~3	尽量避免CYP2C9、1A2或3A4的抑制剂和诱导剂,饮食结构需要相对稳定

型(Khorana评分)是现在最广泛使用的VTE发生风险评估方法:原发肿瘤部位非常高风险(胃、胰腺)(2分);原发肿瘤部位高风险(肺、淋巴、妇科、膀胱、睾丸)(1分);化疗前血小板计数 $\geq 350 \times 10^9$ 个/L(1分);血红蛋白 < 100 g/L或正在使用红细胞生长因子(1分);化疗前白细胞计数 $> 11 \times 10^9$ 个/L(1分);体质指数 ≥ 35 kg/m²(1分)。所有评分相加后,总分0分为低危;总分1~2分为中危;总分 ≥ 3 分为高危。Khorana评分 ≥ 2 分应采用常规抗凝预防^[11]。研究显示,选择合适的抗凝方案预防VTE的发生可显著改善肿瘤患者的预后和生存质量^[26]。

2.1 门诊患者VTE的预防

接受化疗的门诊患者出现症状性VTE的风险约为5%~10%^[27]。VTE和出血风险因肿瘤类型、治疗方法以及患者疾病和特征而不同,故并非所有门诊化疗患者均推荐一级预防。一些VTE发生风险高的如乳腺癌、直肠癌和前列腺癌等患者可以考虑一级预防^[24]。肠外抗凝药物LMWH、磺达肝癸钠和UFH用于一级预防,依然可以明显降低VTE发生风险^[27-28],但对于门诊化疗患者,口服抗凝剂利伐沙班和阿哌沙班更方便。1项随机对照试验显示,对于血栓高风险的门诊肿瘤患者(Khorana评分 ≥ 2 分),服用利伐沙班10 mg, qd,可较安慰剂组显著降低VTE和VTE相关死亡的发生率[2.6% vs. 6.4%, 风险比(HR)=0.40, 95%CI(0.2, 0.8), $P=0.007$];同时并不增加大出血的发生率[2.0% vs. 1.0%, HR=1.96, 95%CI(0.59, 6.49), $P=0.265$]^[29]。另一项随机对照试验研究结果显示,服用阿哌沙班2.5 mg, bid,也可较安慰剂组显著降低VTE的发生率[4.2% vs. 10.2%, HR=0.14, 95%CI(0.26, 0.65), $P<0.001$];但主要出血事件发生率会升高[3.5% vs. 1.8%, HR=2.0, 95%CI(1.01, 3.95), $P=0.046$]^[30]。上述研究表明利伐沙班和阿哌沙班进行抗凝预防具有临床益处。因此,NCCN指南推荐这两种Xa因子抑制剂首选用于中高VTE风险(如胰腺癌或Khorana评分 ≥ 2)且出血风险低的门诊患者的VTE预防^[10]。

2.2 住院患者VTE的预防

住院患者,尤其是住院手术患者,是肿瘤患者中预防VTE发生的重点人群,降低肿瘤患者围手术期血栓栓塞风险的同时不增加出血风险,对于保证手术安全以及降低患者并发症发生率和病死率均有显著影响。关于肠外抗凝药物的2项Meta分析的结果基本一致:LMWH, qd与UFH, tid在围手术期的预防效果相似[RR=0.89, 95%CI(0.74, 1.08), $P=0.25$],但是LMWH与降低深静脉血栓形成的风险有关[RR=0.81, 95%CI(0.66, 1.00), $P=0.05$]^[31-32]。因此,预防肿瘤患者围术期

VTE的抗凝药物中LMWH仍然为首选,其次是UFH和磺达肝癸钠^[10](使用方法详见表1)。预防给药应在术前2~12 h开始,并至少持续7~10 d^[24]。对于高VTE风险和低出血风险的大腹膜切开手术和腹腔镜手术的肿瘤患者,抗凝预防应延长至4周,因为延长期预防(2~6周)可以显著降低任何VTE的风险^[33]。其他住院肿瘤患者VTE风险评估基于Khorana评分,当Khorana评分 ≥ 2 分可考虑口服阿哌沙班或利伐沙班持续6个月进行抗凝预防^[24]。

2.3 多发性骨髓瘤(MM)患者VTE的预防

MM是浆细胞异常增生的恶性血液系统肿瘤,在所有已知肿瘤中,MM并发VTE的风险最高^[34]。影响MM患者VTE发生的因素是多方面的,其中药物治疗尤其是免疫调节药物与激素、化疗等药物联合使用时,MM患者VTE的发生率会明显升高^[35]。SAVED评分和IMPEDE评分是多发性骨髓瘤患者VTE风险的常用评估模型^[10]。SAVED评分:术后90 d内(+2分);亚裔(-3分);静脉血栓病史(+3分);年龄 ≥ 80 岁(+1分);使用地塞米松120~160 mg/疗程(+1分),使用地塞米松 > 160 mg/疗程(+2分)。对于高风险(SAVED评分 ≥ 2 分)患者,首选依诺肝素和华法林,还可以选择达肝素钠(使用方法详见表1);对于低风险(SAVED评分 < 2 分)患者,无需干预或仅需每日口服阿司匹林81~325 mg^[10]。IMPEDE评分:免疫调节剂治疗(+4分);体质指数 ≥ 35 kg/m²(+1分);骨盆、臀部或股骨骨折(+4分);使用红细胞生长因子(+1分);使用地塞米松 ≤ 160 mg/月(+2分),使用地塞米松 > 160 mg/月(+4分);使用阿奇霉素(+3分);亚裔/太平洋岛民(-3分);诊断MM之前有静脉血栓史(+5分);置管/中央静脉插管(+2分);现有方案为治疗性LMWH或华法林(-4分);现有方案为预防性LMWH或阿司匹林(-3分)。对于高风险(IMPEDE评分 > 3 分)患者,首选依诺肝素和华法林,还可以选择达肝素钠;对于低风险(评分IMPEDE ≤ 3 分)患者,无需干预或仅需每日予口服阿司匹林81~325 mg^[10]。

3 肿瘤患者VTE的治疗

肿瘤患者VTE的治疗与普通患者治疗相比存在特殊性:首先,对恶性肿瘤并发血栓形成如果应用溶栓治疗,可能会增加肿瘤细胞发生侵袭和转移的风险^[24],需要十分慎重;其次,恶性肿瘤病灶处易发生出血^[24],如进行抗凝治疗,则发生出血的可能性将增大,因此其抗凝治疗需加强实验室监测;此外,肿瘤患者呈持续性高凝状态,血栓易复发,其抗凝治疗需长期维持^[1]。

肿瘤患者一旦发生VTE,抗凝治疗是基础,在确诊VTE后,无抗凝禁忌证的情况下应立即启动抗凝治疗。

根据国际临床实践指南,在抗凝治疗的前5~10 d,推荐使用肠外抗凝药物,首选LMWH,其次为磺达肝癸钠^[24](使用方法及注意事项详见表1)。抗凝治疗至少要持续6个月,PE患者至少持续6~12个月^[12,36],对于患有活动性肿瘤或持续危险因素的患者,应考虑无限期抗凝治疗^[24]。关于抗凝治疗时限的数据主要来源于Schulman S等^[18]的Meta分析,该分析共纳入16项随机对照试验(共5 167例肿瘤患者),评估了LMWH、华法林和Xa因子抑制剂在肿瘤患者中长期使用的安全性和有效性,有9项随机对照试验的随访时间为6~12个月。该研究还将不同抗凝药物使用后患者VTE复发率、病死率和不良反应等方面进行了对比,结果显示在长达6~12月的随访中,LMWH、华法林和Xa因子抑制剂都能有效降低患者复发率和病死率,但是Xa因子抑制剂的出血风险略高,因此其虽然使用方便,但并不适合所有患者。NCCN临床指南推荐无胃或胃食管病变的肿瘤患者,首选阿哌沙班和艾多沙班,其次是利伐沙班;有胃或胃食管病变的肿瘤患者首选达肝素钠,其次是依诺肝素钠;如果上述方案均不合适或不可用时,可以选择达比加群酯、磺达肝癸钠和华法林^[24]。

4 结语

VTE是肿瘤患者致残和致死的重要原因。肿瘤患者存在一些特殊的因素,使得VTE的预防和治疗比较复杂,但是无论在VTE的预防还是治疗方面,抗凝药物都是至关重要的部分。临床上常用的肠外抗凝药物中,LMWH无论在肿瘤患者VTE的预防还是治疗中都是首选药物,因为其具有良好的抗凝效果,出血发生率更低,而且无需监测APTT,但是需要给予每日1~2次皮下注射,对于需要长期抗凝的患者并不十分方便^[10]。另外该药在严重肾功能衰竭(GFR<30 mL/min)的患者中是不推荐使用的。UFH由于出血风险略高于LMWH和使用的不方便性,一般作为LMWH的替代药物,但是该药对肾功能没有要求,因此严重肾功能衰竭(GFR<30 mL/min)的患者可以使用UFH抗凝。经典口服抗凝药物华法林易与其他药物发生相互作用,还受到体内维生素K水平、肝脏功能、饮酒等因素的干扰;其疗效较不稳定,需要频繁监测INR水平,且起效慢,停药后清除时间长,对需要定期进行有创操作较多的患者或有化疗所致血小板减少症的患者非常不便。因此,华法林在肿瘤患者VTE的治疗和预防方面均没有得到满意的结果。口服Xa因子抑制剂在肿瘤患者VTE预防和治理方面显示出有利的风险效益,而且治疗窗宽,无需常规凝血功能监测,首选用于血栓风险高、出血风险低的人群。另外,口服Xa因子抑制剂要注意口服管理、药物相互作用和出

血风险。达比加群酯不推荐用于肿瘤患者VTE的预防,但是可用于治疗VTE时LMWH和Xa因子抑制剂都不能使用时的选择。总之,每种抗凝药物在治疗和预防肿瘤患者VTE时均具有独特的特点和注意事项,需充分结合患者病例特点选择最合适的抗凝药物。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专业委员会.肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南2019[J].中国肿瘤临床,2019,46(13):653-660.
- [2] HEIT JA, SPENCER FA, WHITE RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016,41(1):3-14.
- [3] 张嘉俊,杨琰茗,杨雅清,等.Xa因子抑制剂预防和治理肿瘤患者静脉血栓栓塞有效性和安全性的Meta分析[J].中国药房,2020,31(6):729-733.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].18版.北京:人民卫生出版社,2018:624-630.
- [5] 李家泰.临床药理学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2007:1562-1564.
- [6] LINKINS LA, DANS AL, MOORES LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012. DOI:10.1378/chest.11-2303.
- [7] 戴滨.药物预防骨科术后深静脉血栓的研究进展[J].中国药房,2013,24(10):938-940.
- [8] ROBERTSON L, JONES LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. DOI:10.1002/14651858.
- [9] HAKOUM MB, KAHALE LA, TSLAKIAN IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. DOI:10.1002/14651858.
- [10] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Cancer-associated venous thromboembolic disease*[EB/OL]. [2020-04-17].<https://www.nccn.org/patients/>.
- [11] KHORANA AA, NOBLE S, LEE AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9):1891-1894.
- [12] RASKOB GE, VAN ES N, VERHAMME P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous throm-

- boembolism[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7):615-624.
- [13] YOUNG AM, MARSHALL A, THIRLWALL J, et al. 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)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20):2017-2023.
- [14] MCBANE R, WYSOKINSKI W, LE-RADEMACHER J, et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(2):132-421.
- [15] 任小婵, 罗选娟, 杨欢, 等. 新型口服抗凝药的临床应用研究进展[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(4):615-666.
- [16] LI A, GARCIA DA, LYMAN GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2019. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.144.
- [17] SYCHEV DA, LEVANOV AN, SHELEKHOVA TV, et al. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene poly-morphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2018. DOI: 10.2147/PGPM.S169277.
- [18] SCHULMAN S, GLOLDHABER S, KEARON C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(1):150-157.
- [19] 赵丹, 周鹏. 达比加群及其逆转剂在心血管疾病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5):801-804.
- [20] VEDOVATI MC, GERMIN F, AGNELLI G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2015, 147(2):475-483.
- [21] 陈永法, 韩洪娜. 达比加群和利伐沙班及华法林预防心房颤动并发脑卒中的经济学评价[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(11):1216-1224.
- [22] 吴玥, 冯静, 彭燕, 等. 阿哌沙班与华法林用于非瓣膜性房颤患者卒中防治的成本效果分析[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(9):1183-1188.
- [23] FARGE D, FRERE C, CONNORS JM, et al. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10):566-581.
- [24] 李颖, 赵晶, 姜达, 等. 恶性肿瘤患者并发静脉血栓栓塞的临床研究[J]. *肿瘤*, 2014, 34(8):745-749.
- [25] TRINH VQ, KARAKIEWICZ PI, SAMMON J, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(1):43-49.
- [26] TIMP JF, BRAEKKAN SK, VERSTEEG HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis[J]. *Blood*, 2013, 122(10):1712-1723.
- [27] DI NISIO M, PORRECA E, CANDELORO M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12(12):85-87.
- [28] AKL EA, KAHALE LA, HAKOUM MB, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9):652-671.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] AKL EA, KAHALE L, SPERATI F, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer[J]. *Cochrane Database Syst*, 2014, 26(6):1465-1858.
- [32] GUO Q, HUANG B, ZHAO J, et al. Perioperative pharmacological thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(6):1087-1093.
- [33] SCHOMBURG J, KRISHNA S, SOUBRA A, et al. Extended outpatient chemoprophylaxis reduces venous thromboembolism after radical cystectomy[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(2):13-25.
- [34] 高哲, 陶洁. 多发性骨髓瘤并发静脉血栓栓塞发生机制及防治的研究进展[J]. *中国医药*, 2019, 14(5):787-790.
- [35] 吴晓明, 邓瑞娟, 马瑞爽. 来那度胺致多发性骨髓瘤患者静脉血栓形成的机制[J]. *现代医学生物进展*, 2016, 16(4):772-774.
- [36] KAHALE LA, HAKOUM MB, TSOLAKIAN IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub5.

(收稿日期:2020-07-09 修回日期:2020-09-08)

(编辑:刘明伟)