慢性肺疾病及肺康复研究进展专题

·综 述·

肺癌患者发生肺栓塞的研究进展

王东梅，韩锋锋*
（上海交通大学医学院附属新华医院呼吸科，上海 200092）

摘要：恶性肿瘤患者较普通人群更易发生静脉血栓栓塞（venous thromboembolism），且静脉血栓栓塞是仅次于恶性肿瘤原发病本身的恶性肿瘤患者的第 2 大死亡原因。肺癌（lung cancer）是静脉血栓发生风险较高的恶性肿瘤之一。在静脉血栓栓塞中，又以肺栓塞（pulmonary embolism）较为凶险，对肺癌患者的治疗、病情及预后有着重要影响。该文主要就肺癌患者发生肺栓塞的机制、危险因素及目前的预测模型进行阐述。

关键词：肺癌；肺栓塞；发病机制；危险因素；临床预测模型
中图分类号：R734.2；R543.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)03-0239-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.002

Research progress on pulmonary embolism in patients with lung cancer

WANG Dongmei, HAN Fengfeng*
(*Department of Respiratory, Xinhua Hospital Affiliated to Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Abstract: Cancer patients are more likely to develop venous thromboembolism than the general population, and venous thromboembolism is the second leading cause of death in cancer patients after the primary cause of cancer itself. Lung cancer is one of the cancer types with the highest risk of venous thrombosis. Among venous thromboembolism, pulmonary embolism is the most dangerous and has a significant impact on the treatment, condition and prognosis of lung cancer patients. This paper discussed the pathogenesis, risk factors and current predictive models of pulmonary embolism in patients with lung cancer.

Key words: lung cancer; pulmonary embolism; pathogenesis; risk factor; clinical prediction model

肺栓塞（pulmonary embolism，PE）是指各种栓子阻塞肺动脉或其分支导致的疾病，主要包括肺血栓栓塞症（pulmonary thromboembolism，PTE）、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞及空气栓塞，其中 PTE 最为常见。引起 PTE 的主要血栓来源是深静脉血栓（deep venous thrombosis，DVT），二者实质为同一疾病过程在不同部位、不同阶段的表现。肺癌（lung cancer）患者首次静脉血栓栓塞的年发生率为 10%[1]。PE 的发生会显著增加肺癌患者的死亡风险[2]，但临床上仅约 1/4 的 PE 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 PE 症状缺乏特异性，临床上存在严重漏诊、误诊现象。现就肺癌患者发生 PE 的机制、危险因素及目前主要临床预测模型进行综述，以期为肺癌患者的 PE 风险评估提供参考。

1 肺癌合并 PE 的发病机制

从 1856 年 Rudolph Virchow 提出导致静脉血栓形成的 3 大危险因素，即血液的高凝状态、血液淤滞及血管内皮细胞的损伤，到 1868 年 Trousseau 发

收稿日期：2023-06-19
作者简介：王东梅，住院医师，研究方向：肺癌合并肺栓塞的临床研究。
通信作者：韩锋锋，主任医师，研究方向：慢性阻塞性肺病的临床与基础研究。

现静脉血栓栓塞与恶性肿瘤密切相关[3]，关于恶性肿瘤相关血栓形成的发病机制目前已有一定的研究、认识。大量研究显示，很多物质可使肺癌患者的血液处于高凝状态，如组织因子、纤溶酶原激活物抑制剂 -1、粒细胞集落刺激因子、中性粒细胞胞外陷阱、P- 选择素、乙酰肝素酶及肺癌细胞直接分泌的癌促凝剂等[4—11]。在肺癌患者中，这些物质通过激活各种信号通路，直接或间接影响凝血与纤溶系统平衡，使患者血液处于高凝状态。肺癌患者的血液淤滞主要与长期卧床、制动、血细胞增多及肿瘤压迫等因素有关。长期卧床、制动减弱肌肉泵的作用，进而使得静脉血回流速度减慢，加之血液的低剪切速率、低流率状态造成血液淤滞[12]。血管内皮损伤会造成组织因子的暴露，进而启动外源性凝血途径，肺癌患者的内皮细胞损伤主要与机械损伤（如手术、深静脉置管）、药物损伤（如铂类化疗药物）、缺氧、肿瘤细胞浸润（直接侵犯或通过诱导炎症细胞产生炎症因子）致血管内皮损伤及吸烟等因素有关[13—14]。恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞的发生风险是普通人群的 9 倍[15]，可能是因对未合并恶性肿瘤者而言，通常可能仅有 1 ～ 2 个 Virchow 因素，但对于肺癌患者，往往是 3 个因素同时存在，尤其是血液高凝状态，对患者的血栓形成具有重要影响。

2 肺癌患者发生 PE 的危险因素

2.1 患者相关因素

2.1.1 患者自身相关因素

关于肺癌患者发生 PE 的患者自身相关因素，目前研究较多的有患者年龄、体质量指数 (body mass index，BMI)、合并基础疾病［糖尿病 (diabetes mellitus，DM)、高血压 (hypertension)、心脑血管疾病和慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease，COPD) 等］及吸烟史等因素。关于年龄因素，临床研究结果不同，这可能是因各项临床研究纳入的样本量、研究对象年龄范围不同造成[16—17]。现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[18]。目前，学者并未发现 BMI 与肺癌患者发生 PE 具有显著相关性[19—20]。一项 meta 分析显示，在众多肺癌患者合并的基础疾病中，DM、高血压与肺癌患者发生 PE 无关，而 COPD 是肺癌患者发生 PE 的独立危险因素[21]，这可能与 COPD 患者机体长期处于慢性缺氧、血液高凝状态有关。吸烟是肺癌的主要危险因素之一，其亦是老年肺癌患者发生 PE 的危险因素之一[19]。推测可能与吸烟会损伤血管内皮细胞有关，但部分研究并未得出相同结论[16,20—21]，考虑可能与吸烟和肺癌之间亦存相关性有关。

综上，在肺癌患者发生 PE 的患者自身相关因素中，临床研究结果差异较大，这主要与研究样本量偏小、样本来源单一有关，故需更多大样本、多中心研究进一步明确。

2.1.2 血液参数

D- 二聚体是交联纤维蛋白降解产物，在急性血栓形成时会增加，但其也会随年龄的增长出现生理性增加；恶性肿瘤、感染或其他炎症状态也会导致 D- 二聚体的增加。一项回顾性研究显示，D- 二聚体对于 PE 的诊断具有一定价值[22]。其他临床研究显示，在肺癌患者中，血小板、白细胞的增多[23]，血红蛋白的减少[24]，中性粒细胞 - 淋巴细胞比值（最佳截断值为 5.7）、单核细胞 - 淋巴细胞比值（最佳截断值为 0.5）[20]，以及低血氧分压、低白蛋白血症 (hypoalbuminemia，白蛋白＜ 30 g/L) 等均会增加肺癌患者的 PE 发生风险[17,21]。此外，在肺癌患者中，癌胚抗原、鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶及前胃泌素释放肽与 PE 的发生显著相关[25]。

2.2 肿瘤相关因素

有学者发现，与其他病理类型相比，肺腺癌患者发生 PE 的风险较大[17,26]，这与腺癌细胞可能分泌黏蛋白进一步激活血小板，进而造成血液凝固有关；此外，黏蛋白可能通过激活参与血栓形成的介质，间接导致纤维蛋白变性、上皮细胞剥落以及最终的血栓形成[27]。

有研究通过对非小细胞肺癌患者的临床资料进行分析，以探讨基因组改变与 PE 的关系[28]。该研究主要对间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）7、C-ROS 原癌基因 1 酪氨酸激酶、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）及程序性死亡配体 1（programmed cell death-ligand 1，*PD-L1*）等基因进行分析，发现 PE 组 *ALK* 阳性率和 *PD-L1* 阳性率高于非 PE 组，这一结果表明 *ALK* 和 *PD-L1* 基因可能与非小细胞肺癌患者发生 PE 有关。这一结果已获其他研究验证[29—30]。

也有学者发现，Ⅲ～Ⅳ期肺癌患者更易发生静脉栓塞[17,26,31]。其发生机制可能与凝血时间相对缩短、纤溶酶原激活物抑制剂 -1 水平升高有关[32]，亦可能与肿瘤分期高，肺癌病灶转移率高，机体凝血系统紊乱，释放的凝血酶、促凝素及细胞因子较多有关[33]。

2.3 抗肿瘤治疗相关因素

肺癌的治疗方法主要有手术治疗、化疗、放射治疗、靶向治疗及免疫治疗。有研究显示，在接受吉西他滨（gemcitabine）联合顺铂（cisplatin）化疗后，非小细胞肺癌患者凝血系统被激活，表现为凝血酶 - 抗凝血酶复合物、D- 二聚体、血小板衍生细胞外囊泡及活化血小板水平升高，血小板的乙酰肝素酶促凝活性增强，进而导致血液的高凝状态，增加 PE 的发生风险[34]。

贝伐珠单抗（bevacizumab）作为一种抗血管生成药物，临床前研究证实，其可通过增加纤溶酶原激活物抑制剂 -1 在肿瘤、血浆和血栓中的表达，促进血栓形成[35]。一项 meta 分析显示，贝伐珠单抗与静脉血栓栓塞（venous thromboembolism）的发生风险增高有关[36]。但也有研究显示，贝伐珠单抗与动脉血栓栓塞事件增加有关，但未发现与静脉血栓栓塞事件风险增加有关[37]。故关于贝伐珠单抗对血栓形成的影响，还需更多研究加以验证。

一项回顾性队列分析显示，接受 EGFR 靶向抗体治疗的患者静脉血栓栓塞的发生风险升高，但具体机制目前尚不清楚[38]。另有研究显示，与免疫抑制剂相比，接受单纯化疗或化疗联合免疫抑制剂治疗的患者静脉血栓栓塞的发生风险偏高，且以 PE 为多[39]。手术范围大于肺叶切除是 PE 发生的潜在危险因素，这可能与手术时直接损伤血管内皮细胞，术后患者长期卧床、活动受限有关[18]。但有 meta 分析显示，仅接受手术治疗的肺癌患者 PE 发生风险低于非手术治疗者[25]。也有临床研究显示，手术治疗与肺癌患者发生 PE 无关，考虑可能与能接受手术治疗的患者肿瘤分期较早、一般情况较好相关[2]。故手术治疗是否是发生 PE 的危险因素还需根据患者的手术范围、临床分期及一般状态等进行综合评估。

3 肺癌合并 PE 的临床预测模型

虽然目前已有较多临床研究指出肺癌患者发生 PE 的危险因素，但关于临床预测模型的研究尚少。目前，可用于预测肺癌患者发生 PE 的临床模型主要有 Khorana 评分及其所衍生的 Vienna 评分、PROTECHT 评分及 ONKOTEV 评分[24,40—42]，其中以 Khorana 评分最具代表性。Geneva 评分及 Wells 评分在临床主要被用于评估 PE 风险[43—44]，但这 2 个模型中主要指标为患者静脉栓塞的症状和体征、年龄、合并活动性恶性肿瘤、静脉栓塞个人史及心率等，无实验室检验指标，故存在一定局限性，且由于模型制定时纳入对象并非仅为肺癌患者，故亦缺乏针对性。2023 年，一项研究通过回顾性分析 900 例肺癌患者的临床资料，确定 7 项预测指标，即腺癌、肿瘤分期Ⅲ～Ⅳ期、留置中心静脉导管、化疗、血清白蛋白降低（＜ 30 g/L）、血红蛋白升高（≥ 140 g/L）及 D- 二聚体水平升高（≥ 500 mmol/L），基于这 7 项指标建立列线图诊断模型，再通过对 108 例符合纳入标准的肺癌患者对该模型进行外部验证，表现出良好的诊断性能[45]。这是目前为数不多的可用于肺癌患者的 PE 预测模型，但由于这项研究是回顾性研究，故仍需多中心前瞻性研究进一步验证该模型的临床应用价值。

4 结语

肺癌患者发生 PE 的机制较为复杂，涉及多种促

凝物质及信号通路等。临床工作中，部分促凝物质并非常规检测项目，故很难据此评估肺癌患者的PE发生风险。虽然部分学者已发现肺癌患者发生PE的高危因素，且根据这些高危因素建立相关的预测模型，但受样本量及研究对象纳入标准等因素的影响，这些高危因素及评分模型的有效性还需大样本前瞻性研究加以验证，这对肺癌患者发生PE的预测及指导预防性抗凝治疗具有重要意义。

参考文献：

[1] Khan F, Tritschler T, Kahn SR, *et al*. Venous thromboembolism[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 64-77.

[2] Howlett J, Benzenine E, Cottenet J, *et al*. Could venous thromboembolism and major bleeding be indicators of lung cancer mortality? A nationwide database study[J]. Bio Med Central Cancer, 2020, 20(1): 461.

[3] Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, *et al*. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis[J]. J Am Med Assoc, 2005, 293(6): 715-722.

[4] 潘俞丹. 组织因子在恶性肿瘤合并肺血栓栓塞症患者血清中的表达研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.

[5] Zhu C, Shen H, Zhu L, *et al*. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes immunosuppression in human non-small cell lung cancers by enhancing TGF-β_1 expression in macrophage[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(6): 2201-2211.

[6] Yin W, Lv J, Yao Y, *et al*. Elevations of monocyte and neutrophils, and higher levels of granulocyte colony-stimulating factor in peripheral blood in lung cancer patients[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(20): 2680-2690.

[7] Thålin C, Hisada Y, Lundström S, *et al*. Neutrophil extracellular traps: villains and targets in arterial, venous, and cancer-associated thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(9): 1724-1738.

[8] Castellón Rubio VE, Segura PP, Muñoz A, *et al*. High plasma levels of soluble P-selectin and factor Ⅷ predict venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients: the Thrombo-Nsclc risk score[J]. Thromb Res, 2020, 196: 349-354.

[9] Nasser NJ, Fox J, Agbarya A. Potential mechanisms of cancer-related hypercoagulability[J]. Cancers(Basel), 2020, 12(3): 566.

[10] Cohen E, Doweck I, Naroditsky I, *et al*. Heparanase is overexpressed in lung cancer and correlates inversely with patient survival[J]. Cancer, 2008, 113(5): 1004-1011.

[11] 崔松平, 李辉.《胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识(2018版)》解读之围术期高凝状态篇[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(12): 752-756.

[12] 吴正杰. 开胸手术患者发生术后肺栓塞的相关危险因素研究及预防[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 825-827.

[13] Lechner D, Kollars M, Gleiss A, *et al*. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(12): 2445-2452.

[14] Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, *et al*. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Med, 2013, 10(9): e1001515.

[15] Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, *et al*. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study[J]. Blood, 2021, 137(14): 1959-1969.

[16] 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): 109-112.

[17] Liu J, Wang P, Yan Y, *et al*. Prognosis and risk factors in older patients with lung cancer and pulmonary embolism: a propensity score matching analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1272.

[18] Li YP, Shen L, Huang W, *et al*. Prevalence and risk factors of acute pulmonary embolism in patients with lung cancer surgery[J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(4): 334-340.

[19] 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.

[20] 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.

[21] 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.

[22] Anagnostopoulos I, Lagou S, Spanorriga MK, *et al*. Epidemiology and diagnosis of pulmonary embolism in lung cancer patients: is there a role for age adjusted D-dimers cutoff?[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 49(4): 572-577.

[23] Zecchina G, Ghio P, Bosio S, *et al*. Reactive thrombocytosis might contribute to chemotherapy-related thrombophilia in patients with lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2007, 8(4): 264-267.

[24] 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.

[25] Li Y, Shang Y, Wang W, *et al*. Lung cancer and pulmonary embolism: what is the relationship? A review[J]. J Cancer, 2018, 9(17): 3046-3057.

[26] Ma L, Wen Z. Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in patients with lung cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(16): e6638.

[27] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al*. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines(8th edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): 381s-453s.

[28] Xiong W, Du H, Ding W, *et al*. The association between pulmonary embolism and the cancer-related genomic alterations in patients with NSCLC[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 185.

[29] Dou F, Zhang Y, Yi J, *et al*. Association of *ALK* rearrangement and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study[J]. Thromb Res, 2020, 186: 36-41.

[30] Al-Samkari H, Leiva O, Dagogo-Jack I, *et al*. Impact of *ALK* rearrangement on venous and arterial thrombotic risk in NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(9): 1497-1506.

[31] Cui YQ, Tan XM, Liu B, *et al*. Analysis on risk factors of lung cancer complicated with pulmonary embolism[J]. Clin Respir J, 2021, 15(1): 65-73.

[32] Davies NA, Harrison NK, Sabra A, *et al*. Application of ROTEM to assess hypercoagulability in patients with lung cancer[J]. Thromb Res, 2015, 135(6): 1075-1080.

[33] 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.

[34] Ma R, Bi Y, Kou J, *et al*. Enhanced procoagulant activity of platelets after chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(8): 627-634.

[35] Chen N, Ren M, Li R, *et al*. Bevacizumab promotes venous thromboembolism through the induction of PAI-1 in a mouse xenograft model of human lung carcinoma[J]. Mol Cancer, 2015, 14: 140.

[36] Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, *et al*. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. J Am Med Assoc, 2008, 300(19): 2277-2285.

[37] Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, *et al*. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(16): 1232-1239.

[38] Young K, Paz-Ares L, Thatcher N, *et al*. Venous thromboembolism with EGFR monoclonal antibody necitumumab in stage Ⅳ non-small cell lung cancer: a retrospective cohort analysis[J]. Thromb Res, 2018, 167: 50-56.

[39] Khorana AA, Palaia J, Rosenblatt L, *et al*. Venous thromboembolism incidence and risk factors associated with immune checkpoint inhibitors among patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(1): e006072.

[40] Ay C, Dunkler D, Marosi C, *et al*. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients[J]. Blood, 2010, 116(24): 5377-5382.

[41] 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.

[42] Cella CA, di Minno G, Carlomagno C, *et al*. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study[J]. Oncologist, 2017, 22(5): 601-608.

[43] Le Gal G, Righini M, Roy PM, *et al*. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score[J]. Ann Intern Med, 2006, 144(3): 165-171.

[44] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, *et al*. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer[J]. Thromb Haemost, 2000, 83(3): 416-420.

[45] Zhu N, Zhang L, Gong S, *et al*. Derivation and external validation of a risk prediction model for pulmonary embolism in patients with lung cancer: a large retrospective cohort study[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2023, 29: 10760296231151696.

（编辑：王　佳）