

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210735

• 综述 •

## 卵巢癌并发静脉血栓栓塞症的临床研究进展

刘晨雾, 夏蕾蕾, 徐明娟\*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院妇产科, 上海 200433

**[摘要]** 静脉血栓栓塞症是妇科恶性肿瘤治疗过程中的常见并发症,也是导致患者短期内死亡的重要原因。卵巢癌是发生静脉血栓栓塞症的常见肿瘤类型,卵巢癌并发静脉血栓栓塞症的预后相对较差,因此早期识别卵巢癌发生静脉血栓栓塞症的危险因素,及时采取防治措施对改善卵巢癌的预后至关重要。本文主要就卵巢癌患者发生静脉血栓栓塞的高危因素、风险评估模型及防治措施进行综述。

**[关键词]** 卵巢肿瘤;危险因素;静脉血栓栓塞症;预后;风险评估

**[中图分类号]** R 737.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)04-0427-06

### Ovarian cancer complicated with venous thromboembolism: a clinical research progress

LIU Chen-wu, XIA Lei-lei, XU Ming-juan\*

Department of Obstetrics and Gynaecology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Venous thromboembolism (VTE), a common complication during the treatment of gynecological malignant tumors, is an important cause of sudden death in patients. Ovarian cancer is a common type of tumors to have VTE, and the prognosis of ovarian cancer complicated with VTE is relatively poor. Therefore, early identification of VTE risk factors in ovarian cancer patients, and timely prevention and treatment are the keys to improve the prognosis of ovarian cancer. This article mainly reviews the high-risk factors, risk assessment models, and prevention and treatment measures of VTE in patients with ovarian cancer.

**[Key words]** ovarian neoplasms; risk factors; venous thromboembolism; prognosis; risk assessment

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(4): 427-432]

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是恶性肿瘤患者常见的并发症,是仅次于恶性肿瘤本身引起患者死亡的第二大原因<sup>[1-2]</sup>。深静脉血栓形成和肺栓塞是VTE在人体不同部位和不同疾病发展阶段的不同表现。VTE是妇科恶性肿瘤治疗过程中最常见、最严重的并发症之一,其在妇科恶性肿瘤中的发生机制相似,但在不同病理类型的妇科恶性肿瘤中,VTE的发生率、相关危险因素都各不相同<sup>[3]</sup>。卵巢癌是VTE发生率较高的妇科恶性肿瘤,VTE可缩短患者生存时间,增加短期死亡率,并给患者及其家庭造成经济负担<sup>[4]</sup>,因此正确识别VTE发生的危险因素并及时采取防治措施对改善卵巢癌患者预后至关重要。本文主要就卵巢癌患者发生VTE的高危因素、风险评估模型及防治措施作一综述。

### 1 卵巢癌并发VTE的发生率

卵巢癌并发VTE的发生率差异性较大,文献报道其发生率为2.85%~42%<sup>[5-6]</sup>,这可能是由于研究群体数量、种族、地区差异及研究方法不同所致。一项有关美国2005年至2014年癌症相关VTE发生率的大型回顾性研究显示,在1.57亿研究人群中卵巢癌并发VTE的发生率较高(2.85%),仅次于胰腺癌(7.22%)、直肠癌(4.81%)及肾盂癌(4.19%)<sup>[5]</sup>。Goff等<sup>[6]</sup>的研究中纳入1982年至1992年诊断为卵巢透明细胞癌Ⅲ期患者共24例,发现有10例(42%)患者在治疗期间发生VTE。

**[收稿日期]** 2021-07-29 **[接受日期]** 2021-12-16

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2016YFC1303101),海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院“234学科攀峰计划”(2019YXK014)。Supported by National Key Research and Development Plan of China (2016YFC1303101) and the “234 Discipline Peak Climbing Plan” of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2019YXK014).

**[作者简介]** 刘晨雾,硕士生,住院医师。E-mail: 1012056442@qq.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 021-31162044, E-mail: 13636373419@163.com

## 2 卵巢癌并发VTE的危险因素

VTE发生的危险因素最早由Virchow提出,即血栓形成的Virchow三要素,包括血液瘀滞、血管内皮细胞或血管壁受损及血液高凝。发生VTE的卵巢癌患者与肿瘤自身、肿瘤的相关治疗措施及患者自身基本情况等因素相关,这些因素与Virchow三要素紧密相连。

**2.1 肿瘤自身危险因素** 恶性肿瘤本身便是VTE发生的危险因素。有研究显示,恶性肿瘤患者发生VTE的风险至少是普通人群的7倍<sup>[7]</sup>。一项有关妇科肿瘤患者并发VTE的研究提示妇科恶性肿瘤患者VTE的发生率为4.2% (36/853),但在良性肿瘤患者中VTE发生率仅为0.2% (2/121)<sup>[8]</sup>。产生这种差异的原因主要与组织因子(tissue factor, TF)和癌症促凝素(cancer procoagulant, CP)有关<sup>[9]</sup>。卵巢癌细胞通过合成与分泌CP及诱导凝血因子II的表达启动凝血机制,从而促进血栓形成<sup>[10]</sup>。文献报道妇科恶性肿瘤深静脉血栓形成的患者血浆中TF和组织因子途径抑制物1(tissue factor pathway inhibitor 1, TFPI-1)水平显著升高<sup>[11]</sup>,而Cohen等<sup>[12]</sup>发现在卵巢透明细胞癌和高级别浆液性卵巢癌患者中,血浆TF水平在VTE组和非VTE组无显著差异。因此TF及TFPI-1是否促进了卵巢癌患者VTE的发生仍有待进一步探索。而且有部分恶性肿瘤患者以血栓为首发症状,2项大型回顾性分析结果表明在确诊VTE的第1年内,恶性肿瘤发生率显著增加,其中前列腺癌(13.5%)最常见,其次是肺癌(10.5%)、结肠癌(8.6%)、胰腺癌(7.3%)、胃癌(5.9%)及卵巢癌(5.6%)<sup>[13-14]</sup>,表明恶性肿瘤与VTE的发生互为危险因素。

卵巢肿瘤发生血栓的主要危险因素包括肿瘤病理分型、肿瘤部位、肿瘤大小以及肿瘤分期等。多项有关恶性肿瘤并发VTE的风险因素研究指出,VTE在卵巢癌中的发生率较高<sup>[15-18]</sup>,尤其是在卵巢透明细胞癌III期患者中,VTE发生率可高达42%<sup>[6]</sup>。低分化卵巢癌及晚期卵巢癌发生VTE的风险更高<sup>[16-17]</sup>,Saadeh等<sup>[16]</sup>发现在发生VTE的33例(33/344)卵巢癌患者中,低分化卵巢癌患者有26例,III~IV期患者有29例。此外有研究表明合并大量腹水或肿瘤直径大于10 cm是卵巢癌患者术前发生VTE的独立危险因素<sup>[19]</sup>,这主要是由于盆腔含有

丰富的血管,形成静脉丛,大量积液或巨大肿瘤可能会压迫盆腔血管导致盆腔血流瘀滞,静脉回流受阻,血液黏稠度增加,进而导致VTE形成。

**2.2 治疗相关危险因素** 卵巢癌的主要治疗方式为手术治疗,并辅以放疗、化疗等综合治疗,但对一些手术较困难和基础状态差难以耐受手术的患者可先行新辅助化疗。

对于恶性肿瘤患者,手术治疗本身可能也是导致VTE发生的危险因素<sup>[20-22]</sup>,这主要与血管损伤有关。手术可损伤血管内皮,诱导TF的释放,激活凝血级联反应<sup>[23-24]</sup>。有研究表明手术对血管的损伤可使VTE风险增加5.9倍<sup>[25]</sup>;手术时长、手术方式是影响妇科恶性肿瘤手术患者并发VTE的独立危险因素<sup>[26]</sup>;手术时间超过150 min是卵巢癌患者术后发生VTE的独立危险因素<sup>[19]</sup>。手术时间长意味着麻醉时间较长,麻醉药物在使患者全身肌肉松弛的同时也可影响下肢血液流动速度,导致血液瘀滞进而增加VTE的发生概率。一项纳入8407例妇科恶性肿瘤术后患者的回顾性研究发现,盆腔淋巴结清扫术后VTE的发生率更高<sup>[27]</sup>。Saadeh等<sup>[16]</sup>则根据卵巢癌手术复杂程度(包括有无进行盆腔淋巴结清扫及大网膜、小肠大肠的切除等)对患者进行分组统计,结果显示手术复杂程度低组和中高组患者VTE的发生率分别为2.7% (3/113)、12.4% (25/202),两者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。王红梅<sup>[28]</sup>的研究表明开腹手术和中心静脉置管可能是卵巢癌并发VTE的危险因素。此外,术后的长期卧床也可导致静脉血流淤滞进而增加VTE的发生风险,是卵巢癌患者发生VTE的独立危险因素<sup>[29]</sup>。

化疗也是妇科恶性肿瘤发生深静脉血栓的高危因素。研究表明12.6%的恶性肿瘤患者在开始化疗后的1年内即发生了VTE,但未接受化疗的恶性肿瘤患者VTE的发生率仅为1.4%,特别是在卵巢癌患者中,化疗组的VTE发生率为11%<sup>[30]</sup>。这主要是由于化疗药物造成了血管内皮细胞损伤,增加了促凝物质的释放及抗凝物质的破坏,TF的表达与活性增强;此外化疗可导致瘤体坏死及组织损伤,引起的肝细胞损伤亦可影响抗凝物质的合成,从而增加血栓形成的风险<sup>[31]</sup>。也有研究表明晚期卵巢癌患者接受新辅助化疗时发生VTE的风险较高。一项有关接受新辅助化疗的晚期卵巢

癌患者的研究结果显示, 230 例晚期卵巢癌患者中发生 VTE 者 63 例, 其中 16 例 (7.7%, 16/208) VTE 发生于新辅助化疗过程中<sup>[32]</sup>。同时, 新辅助化疗患者大多通过外周置入外周中心静脉导管 (peripherally inserted central venous catheter, PICC) 进行全身静脉化疗, 这可能也增加了 VTE 发生风险。化疗药物类型可能也会影响 VTE 的发生率, 一项回顾性研究发现卡铂+紫杉醇组患者 (26 例) 均未发生 VTE, 但卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗组患者 (31 例) 共有 5 例发生 ( $P=0.03$ ), 结果表明贝伐珠单抗在一定程度上可增加卵巢癌患者发生深静脉血栓的风险<sup>[33]</sup>。

放疗可在一定程度上导致血管内皮细胞损伤, 促进细胞因子释放, 引起血小板及白细胞聚集, 增加 VTE 发生率。一项纳入 9 284 例恶性肿瘤并发 VTE 患者的大型队列研究表明, 1 202 例 (13%) 患者在放疗后发生了 VTE<sup>[34]</sup>, 并且接受放疗的患者在接受抗凝治疗期间仍有更高的肺栓塞复发风险。而 Yuk 等<sup>[35]</sup>则发现接受放疗的卵巢癌患者发生 VTE 的风险反而降低。

**2.3 患者相关危险因素** VTE 的发生率存在种族差异, 这可能与饮食习惯有关, 亚洲人的 VTE 发病率约为高加索人的 1/10<sup>[36]</sup>。尽管亚洲人的 VTE 发生率低于西方国家, 但其处于逐年上升趋势<sup>[37]</sup>。年龄也与 VTE 的发生有关, 老年人群的 VTE 发生率较高, 80 岁以上人群 VTE 的发生率是 15 岁以下人群的 80 倍<sup>[38]</sup>。多项研究表明, 在卵巢癌患者中年龄 >60 岁是 VTE 发生的独立危险因素<sup>[39-40]</sup>。研究表明体重与 VTE 的发生呈正相关, Saadeh 等<sup>[16]</sup>在对 344 例卵巢癌患者为期 5 年的研究中发现, 肥胖是卵巢癌患者发生 VTE 的独立危险因素。遗传性特征如凝血酶原 20210A 突变、因子 V 莱登突变也是 VTE 发生的危险因素, 但其好发于高加索人, 亚洲人突变率较低<sup>[24]</sup>。

一项包括 13 031 例卵巢癌患者的大型队列研究表明除了肿瘤类型和分期, 患有 2 种或 2 种以上的慢性合并症 (糖尿病、高血压、慢性肾病、慢性肝炎及结缔组织病、慢性肺病及心脏疾病等) 也是导致 VTE 发生的危险因素<sup>[41]</sup>; Zhang 等<sup>[19]</sup>通过对 388 例卵巢癌患者的回顾性研究发现, 合并心血管疾病是卵巢癌患者术前发生 VTE 的风险因素。但也有部分研究认为高血压、糖尿病、心血管疾病等

与卵巢癌并发 VTE 无关<sup>[42]</sup>。

D-二聚体是目前公认的用于筛查 VTE 的指标, 其水平的升高反映了体内凝血及纤溶活性增强, 当 D-二聚体 <0.5  $\mu\text{g/mL}$  时可排除 VTE。一项有关国内卵巢癌围术期发生 VTE 风险因素的研究指出, D-二聚体 >0.5  $\mu\text{g/mL}$  是 VTE 发生的独立危险因素<sup>[19]</sup>。Satoh 等<sup>[43]</sup>则指出应将 D-二聚体 >1.5  $\mu\text{g/mL}$  作为卵巢癌发生 VTE 的筛选指标。此外, 术前血小板计数 >300  $\times 10^9/\text{L}$ 、较高的 CA125 水平也与 VTE 的发生有关, 当 CA125 >500 IU/mL 时, VTE 的发生风险增加 4.4 倍<sup>[17,19]</sup>。

### 3 VTE 风险评估模型

国内外已建立多种 VTE 风险评估模型, 目前的风险评估模型包括团体和个人 2 种。团体风险评估模型主要是美国胸科医师学会 (American College of Chest Physicians, ACCP) 指南, 个人风险评估模型包括 Caprini 血栓评估模型<sup>[44]</sup>、Autar 血栓风险评估量表<sup>[45]</sup>、Padua 预测评分表<sup>[46]</sup>、Khorana 风险评分<sup>[47]</sup>等, 不同种类的风险评估表适用范围不同。Autar 血栓风险评估表对骨科患者有较强的针对性, 但对其信效度的研究较少, 近年研究表明其可对骨关节置换患者发生深静脉血栓的风险进行有效的风险等级评估<sup>[48-49]</sup>, 该 VTE 风险评估模型目前已在国内逐步推广使用。Padua 预测评分表适用于对内科住院患者的 VTE 风险评估, 但其来源于意大利的一项单中心研究, 在 1 180 例研究对象中仅 38 例发生深静脉血栓, 鉴于发生深静脉血栓的病例数较少, 其有效性仍需大型研究进一步验证<sup>[50]</sup>。肿瘤患者 VTE 风险评估国外最常用的是 Khorana 风险评分, 其基于 5 个危险因素 (肿瘤类型、化疗前血小板计数、化疗前血红蛋白水平或促红细胞生长因子的使用、化疗前白细胞计数和 BMI) 将患者分为低危、中危和高危, 但主要预测因子是肿瘤类型, 它更适宜选择出 VTE 风险最高的肿瘤类型, 而不是 VTE 风险最高的恶性肿瘤患者<sup>[51-52]</sup>。国内的 VTE 风险评估以 Caprini 血栓评估模型应用最为广泛, 相关研究表明 Caprini 血栓评估模型对妇科肿瘤患者具有良好的预测效果, 可以作为妇科肿瘤患者 VTE 个体化预防的评估工具<sup>[53-54]</sup>。此外, Gerotziakas 等<sup>[55]</sup>提出 COMPASS-CAT (Prospective Comparison

of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and Awareness in real life patients-Cancer Associated Thrombosis) 评分模型, 该研究为多中心前瞻性临床试验, 共纳入 1 023 例乳腺癌、直肠癌、肺癌及卵巢癌患者, 通过对 Khorana 风险评分表进行改良, 构建了新的评分模型, 能够对乳腺癌、直肠癌、肺癌及卵巢癌并发 VTE 的风险进行更准确的评估, 但目前尚缺乏对该模型的验证, 因此未能在临床广泛应用。

#### 4 卵巢癌并发 VTE 的预防

研究表明 VTE 可增加卵巢癌患者的死亡率<sup>[56]</sup>, 降低患者生存期<sup>[16]</sup>。2021 版美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 癌症相关 VTE 指南中提出, 建议对所有住院治疗的癌症患者进行 VTE 预防<sup>[57]</sup>。由于卵巢癌患者普遍处于血液高凝状态, 其在治疗前的 VTE 发生率较高, 因此对卵巢癌患者 VTE 的预防应从术前或新辅助化疗前开始。对卵巢癌患者来说, 准确的危险因素分层对正确的血栓预防至关重要, 临床上可应用 Caprini 血栓评估模型对发生 VTE 的风险度进行评分, 对患者实施 VTE 个体化预防方案以降低 VTE 发生率。董琴晖等<sup>[58]</sup>比较了利伐沙班联合抗血栓压力泵和仅使用利伐沙班对行肿瘤细胞减灭术治疗的晚期卵巢癌患者 VTE 的预防效果, 发现利伐沙班联合抗血栓压力泵可以有效预防 VTE 的发生。目前临床应用的抗凝药物包括低分子肝素、普通肝素及磺达肝癸钠等, 低分子肝素为首选, 有研究证明应用低分子肝素能够有效降低卵巢癌并发 VTE 的发生率并能改善血液高凝状态<sup>[59]</sup>, 减少血栓复发而不增加出血风险<sup>[55]</sup>, 从而提高临床疗效。还有研究显示, 低分子肝素联合减压弹力袜可降低卵巢癌术后 VTE 发生率<sup>[60]</sup>。

#### 5 小结与展望

由于患者自身、肿瘤以及治疗方案等多种因素的影响, 卵巢癌患者普遍为血液高凝状态, 是 VTE 高发人群。卵巢透明细胞癌并发 VTE 的发生率高于其他病理分型卵巢癌, 卵巢癌的分期、病理分化程度、有无慢性并发症以及手术、放化疗也均为 VTE 发生的危险因素。卵巢癌并发 VTE 的预后相对差, 因此应尽早准确地进行血栓风险评估并及

时干预。目前卵巢癌并发 VTE 的评估手段及其有效性、防治措施仍需要进一步研究。在大部分试验中, 血栓预防是从术前开始, 但目前尚缺乏对卵巢癌患者术前与术后应用低分子肝素的安全性研究; 低分子肝素能否有效改善卵巢癌并发 VTE 患者的预后有待进一步探索。同时应重新确立 VTE 血液筛查指标范围, 以降低成本及提高准确率。相信随着相关研究的深入, 将有效预防卵巢癌患者 VTE 的发生及改善患者预后。

#### [参考文献]

- [1] FAIZ A S, KHAN I, BECKMAN M G, BOCKENSTEDT P, HEIT J A, KULKARNI R, et al. Characteristics and risk factors of cancer associated venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2015, 136: 535-541.
- [2] YAO Y T, XU Q X. Progress in the study of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *Vascular*, 2021, 29: 408-414.
- [3] TRUGILHO I A, RENN MJ P, MEDEIROS G C, THULER L C S, BERGMANN A. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer[J]. *Thromb Res*, 2020, 185: 49-54.
- [4] MITTAL V, AHUJA S, VEJELLA S S, STEMPEL J M, PALABINDALA V, DOURADO C M, et al. Trends and outcomes of venous thromboembolism in hospitalized patients with ovarian cancer: results from nationwide inpatient sample database 2003 to 2011[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28: 1478-1484.
- [5] ALMOHAMMED O A, LAI L, KHANFAR N M, BLEIDT B, ALJADHEY H. Trends of cancer-associated venous thromboembolism (VTE) in the United States (2005-2014)[J]. *Thromb Res*, 2019, 182: 110-115.
- [6] GOFF B A, SAINZ DE LA CUESTA R, MUNTZ H G, FLEISCHHACKER D, EK M, RICE L W, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease[J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 60: 412-417.
- [7] WHARIN C, TAGALAKIS V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants[J]. *Blood Rev*, 2014, 28: 1-8.
- [8] SANTOSO J T, EVANS L, LAMBRECHT L, WAN J. Deep venous thrombosis in gynecological oncology: incidence and clinical symptoms study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2009, 144: 173-176.
- [9] 曹玲玲, 段朝霞, 张婷, 袁瑞兰, 王刚阳. 恶性肿瘤与血栓形成研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16: 2187-2190.

- [10] SWIER N, VERSTEEG H H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression[J]. *Thromb Res*, 2017, 150: 8-18.
- [11] 王向红. 妇科恶性肿瘤患者组织因子及其途径抑制物与术后深静脉血栓形成的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27: 134-137.
- [12] COHEN J G, PRENDERGAST E, GEDDINGS J E, WALTERS A E, AGADJANIAN H, HISADA Y, et al. Evaluation of venous thrombosis and tissue factor in epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146: 146-152.
- [13] SØRENSEN H T, MELLEMKJÆR L, STEFFENSEN F H, OLSEN J H, NIELSEN G L. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1169-1173.
- [14] BARON J A, GRIDLEY G, WEIDERPASS E, NYRÉN O, LINET M. Venous thromboembolism and cancer[J]. *Lancet*, 1998, 351: 1077-1080.
- [15] AGNELLI G, BOLIS G, CAPUSSOTTI L, SCARPA R M, TONELLI F, BONIZZONI E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery[J]. *Ann Surg*, 2006, 243: 89-95.
- [16] SAADEH F A, NORRIS L, O' TOOLE S, GLEESON N. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2013, 170: 214-218.
- [17] 邹倩, 张光雨, 张莉, 刘琰, 陈中群. 妇科恶性肿瘤患者围手术期管理与并发静脉血栓栓塞症相关分析[J]. *中国卫生产业*, 2019, 16: 87-90.
- [18] SACHDEVA A, DALTON M, LEES T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11: CD001484. DOI: 10.1002/14651858.CD001484.pub4.
- [19] ZHANG W T, LIU X F, CHENG H Y, YANG Z J, ZHANG G Y. Risk factors and treatment of venous thromboembolism in perioperative patients with ovarian cancer in China[J/OL]. *Medicine*, 2018, 97: e11754. DOI: 10.1097/md.00000000000011754.
- [20] 高菁菁. 妇科恶性肿瘤住院患者并发静脉血栓栓塞的影响因素探究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7: 192.
- [21] 李逃明, 杨名宇, 胡林, 尹桃. 妇科恶性肿瘤住院患者并发静脉血栓栓塞的影响因素研究[J]. *中国医学工程*, 2019, 27: 30-35.
- [22] 韦艳玲, 唐国亮, 李瑞珍, 乌兰娜, 黄斌, 李环, 等. 妇科围术期静脉血栓形成的危险因素评估[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16: 40-42.
- [23] WANG X, FU S, FREEDMAN R S, KAVANAGH J J. Venous thromboembolism syndrome in gynecological cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16: 458-471.
- [24] DE CICCIO M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms[J]. *Crit Rev Oncol*, 2004, 50: 187-196.
- [25] ROSENDAAL F R. Risk factors for venous thrombotic disease[J]. *Thromb Haemost*, 1999, 82: 610-619.
- [26] 刘胜楠, 陆胜莲, 顾仲毅, 李励, 汤春涛, 张俊洁. 妇科恶性肿瘤手术患者静脉血栓栓塞症危险因素分析及风险评估表的应用[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38: 1244-1249.
- [27] LIU S N, LU S L, GU Z Y, LI L, TANG C T, ZHANG J J. Risk factors analysis of venous thromboembolism in post-operative patients with gynecological malignant tumor and application of related risk assessment table[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2017, 38: 1244-1249.
- [27] 王元. 妇科手术后下肢深静脉血栓形成的临床分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [28] 王红梅. 妇科恶性肿瘤静脉血栓栓塞发生危险因素分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [29] 武洪方, 潘艳芳, 郭海涛, 蔡俊刚. 卵巢癌减灭术后影响下肢静脉血栓形成的因素研究[J]. *名医*, 2018(4): 30.
- [30] KHORANA A A, DALAL M, LIN J, CONNOLLY G C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States[J]. *Cancer*, 2013, 119: 648-655.
- [31] 许蒙, 余波, 翟青. 化疗药物致静脉血栓栓塞症及其预防的研究进展[C]// 第七届中国药学会医院肿瘤药学会论文集. [出版者不详], 2018: 374-384.
- [32] SALINARO J R, MCQUILLEN K, STEMPEL M, BOCCACCIO R, EHRISMAN J, LORENZO A M, et al. Incidence of venous thromboembolism among patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30: 491-497.
- [33] KUK A, MAGNÓWSKA M, SUCHY W, SWIERCZYŃSKA J, ZABOROWSKI M P, GACA M, et al. Retrospective evaluation of thromboembolism risk in ovarian cancer patients treated with bevacizumab[J]. *Target Oncol*, 2017, 12: 495-503.
- [34] GUY J B, BERTOLETTI L, MAGNÉ N, RANCOULE C, MAHÉ I, FONT C, et al. Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: findings from the RIETE registry[J]. *Crit Rev Oncol*, 2017, 113: 83-89.
- [35] YUK J S, LEE B, KIM K, KIM M H, SEO Y S, HWANG S O, et al. Incidence and risk of venous thromboembolism according to primary treatment in women with ovarian cancer: a retrospective cohort study[J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16: e0250723. DOI: 10.1371/journal.pone.0250723.
- [36] HUANG D, CHAN P H, SHE H L, WONG C K, HO C W, CHENG Y Y, et al. Secular trends and etiologies of venous

- thromboembolism in Chinese from 2004 to 2016[J]. *Thromb Res*, 2018, 166: 80-85.
- [37] ZHANG Z, LEI J, SHAO X, DONG F, WANG J, WANG D, et al. Trends in hospitalization and in-hospital mortality from VTE, 2007 to 2016, in China[J]. *Chest*, 2019, 155: 342-353.
- [38] MONTAGNANA M, FAVALORO E J, FRANCHINI M, GUIDI G C, LIPPI G. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29: 489-496.
- [39] TASAKA N, MINAGUCHI T, HOSOKAWA Y, TAKAO W, ITAGAKI H, NISHIDA K, et al. Prevalence of venous thromboembolism at pretreatment screening and associated risk factors in 2 086 patients with gynecological cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46: 765-773.
- [40] LIANG S H, TANG W, YE S, XIANG L B, WU X H, YANG H J. Incidence and risk factors of preoperative venous thromboembolism and pulmonary embolism in patients with ovarian cancer[J]. *Thromb Res*, 2020, 190: 129-134.
- [41] RODRIGUEZ A O, WUN T, CHEW H, ZHOU H, HARVEY D, WHITE R H. Venous thromboembolism in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105: 784-790.
- [42] LI S E, BERCOV A S, FALZONE M, KALYANARAMAN R, WORLEY M J, FELTMATE C M, et al. Risk of venous thromboembolism for ovarian cancer patients during first-line therapy after implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162: 353-359.
- [43] SATOH T, OKI A, UNO K, SAKURAI M, OCHI H, OKADA S, et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97: 1053-1057.
- [44] CAPRINI J, ARCELUS J I, HASTY J H, TAMHANE A C, FABREGA F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1991, 17(Suppl 3): 304-312.
- [45] AUTAR R. Nursing assessment of clients at risk of deep vein thrombosis (DVT): the Autar DVT scale[J]. *J Adv Nurs*, 1996, 23: 763-770.
- [46] BARBAR S, NOVENTA F, ROSSETTO V, FERRARI A, BRANDOLIN B, PERLATI M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 2450-2457.
- [47] KHORANA A A, KUDERER N M, CULAKOVA E, LYMAN G H, FRANCIS C W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. *Blood*, 2008, 111: 4902-4907.
- [48] 张禄山. Autar血栓风险评估量表评估骨科关节置换患者深静脉血栓形成风险的研究[J]. *心理医生*, 2018, 24: 80.
- [49] 张成欢, 刘云. Autar血栓风险评估量表评估骨科关节置换患者深静脉血栓形成风险的研究[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30: 968-972.
- [50] GREENE M T, SPYROPOULOS A C, CHOPRA V, GRANT P J, KAATZ S, BERNSTEIN S J, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients[J/OL]. *Am J Med*, 2016, 129: 1001.e9-1001.e18. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.031.
- [51] PABINGER I, VAN ES N, HEINZE G, POSCH F, RIEDL J, REITTER E M, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts[J/OL]. *Lancet Haematol*, 2018, 5: e289-e298. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30063-2.
- [52] MULDER F I, CANDELORO M, KAMPHUISEN P W, DI NISIO M, BOSSUYT P M, GUMAN N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Haematologica*, 2019, 104: 1277-1287.
- [53] 黄文蓉, 王海平, 张雪梅, 张奕平, 解斐, 彭懿琼, 等. 2005版Caprini血栓风险评估模型在妇科盆腔手术患者中的应用价值[J]. *中国医药科学*, 2019, 9: 117-120.
- [54] 姜英华, 沈怡. Caprini血栓风险评估模型预测妇科恶性肿瘤手术患者DVT风险的有效性研究[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36: 333-337.
- [55] GEROTZIAFAS G T, TAHER A, ABDEL-RAZEQ H, ABOELNAZAR E, SPYROPOULOS A C, EL SHEMMARI S, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study[J]. *The Oncol*, 2017, 22: 1222-1231.
- [56] STÅLBERG K, SVENSSON T, LÖNN S, KIELER H. The influence of comorbidity on mortality in ovarian cancer patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133: 298-303.
- [57] STREIFF M B, HOLMSTROM B, ANGELINI D, ASHRANI A, ELSHOURY A, FANIKOS J, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19: 1181-1201.
- [58] 董琴晖, 刘莹莹, 朱健, 郭群依. 利伐沙班联合抗血栓压力泵预防晚期卵巢癌患者术后深静脉血栓形成的临床效果[J]. *江苏医药*, 2020, 46: 136-139.
- [59] 何青青, 何改丽, 牛俊克. 低分子肝素治疗卵巢癌合并血液高凝状态的临床效果[J]. *中国医药指南*, 2017, 15: 31-32.
- [60] 颜金城, 冉琴. 减压弹力袜联合低相对分子量肝素在卵巢癌术后患者预防下肢深静脉血栓形成[J]. *血栓与止血学*, 2020, 26: 93-94.