

癌症相关静脉血栓病生机制与危险因素的研究进展

Advances in the Pathogenesis and Risk Factors of Cancer-related Venous Thrombosis

唐良玉¹ 王淑芳¹ 孙晶晶¹ 卢泽芬^{2*}

Liangyu Tang¹ Shufang Wang¹ Jingjing Sun¹ Zefen Lu^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要: 静脉血栓栓塞症 (VTE) 是癌症患者常见的并发症。与一般人群或未患癌症的患者相比, 癌症患者静脉血栓形成的风险增加了 4~7 倍。值得注意的是, VTE 是作为癌症中第二普遍的死因仅次于疾病的进展。然而, 癌症相关静脉血栓在病理生理机制、危险因素等方面都表现出了与其他 VTE 区分开来的几个特点, 论文将对这些不同的病理生理机制及危险因素进行论述。

Abstract: Venous thromboembolism (VTE) is a common complication in cancer patients. Patients with cancer have a 4~7 fold increased risk of venous thrombosis compared to the general population or patients without cancer. Notably, VTE is the second most common cause of death in cancer after disease progression. However, cancer-related venous thrombosis shows several characteristics that are different from other VTE in terms of pathophysiological mechanisms and risk factors, and these different pathophysiological mechanisms and risk factors will be discussed in this paper.

关键词: 癌症; 静脉血栓; 病理生理; 危险因素

Keywords: cancer; venous thrombosis; pathophysiology; risk factor

DOI: 10.12346/pmr.v5i1.8148

1 引言

癌症是一种异质性疾病, 癌症相关静脉血栓形成的风险取决于肿瘤细胞之间的相互作用, 止血系统和患者的特征。因此, 了解癌症相关静脉血栓的病理生理机制及识别癌症相关静脉血栓形成的危险因素将有助于提高对癌症患者血栓形成的理解与认识。一项基于奥地利全国人口的大型横断面研究^[1], 相较于非癌症患者, 该研究将静脉血栓风险由原本的 4~7 倍增高至 15 倍, 使得临床医师提升对于恶性肿瘤患者 VTE 的预防意识。

2 癌症相关静脉血栓的病理生理机制

癌症患者的血栓形成过程与非癌症人群不同。一种被

认为对癌症相关血栓形成 (Cancer Associated Thrombosis, CAT) 至关重要的蛋白质是组织因子^[2], 它在肿瘤进展和 CAT 形成中都起作用。它由癌细胞异常产生, 并发挥外源性凝血途径激活剂的作用, 导致因子 X 的激活, 从而导致纤维蛋白合成和血小板活化。除组织因子外, 一些癌细胞还可以产生其他物质, 例如直接刺激因子 Xa 的独特癌症促凝因子、介导内皮功能障碍的炎性细胞因子和其他肿瘤产生的物质。

2.1 细胞外囊泡 (Extracellular Vesicles, EV)

细胞外囊泡 (EV) 是由细胞释放到细胞外空间的膜性囊泡, 在细胞间通讯中具有重要作用, 参与了一系列生理与病理过程的调节。国际细胞外囊泡协会 (International

【作者简介】唐良玉 (1997-), 女, 中国湖南衡阳人, 在读硕士, 从事肿瘤内科综合治疗研究。

【通讯作者】卢泽芬 (1981-), 女, 中国河北沧州人, 副教授, 硕士生导师, 从事肺癌、神经内分泌肿瘤研究。

Society for Extracellular Vesicles, ISEV)将细胞外囊泡(EVs)定义为“细胞自然释放的由脂质双分子层分隔且不能复制的颗粒的总称”。在正常生理条件下以及病理过程中细胞都会释放EV^[3]。癌细胞能够脱落EVs^[4],其中包含细胞特异性表面蛋白和小分子物质如RNA、DNA、蛋白质和脂质。相比于正常细胞,肿瘤细胞被发现分泌更多的EVs。

2.2 组织因子/组织因子阳性细胞外囊泡(Tissue Factor, TF/Tissue Factor-Positive Extracellular Vesicles, TF+EVs)

组织因子(TF)是从活化的宿主细胞(如单核细胞)和细胞外囊泡(EV)上的肿瘤细胞释放的促凝血蛋白,它启动凝血级联反应的外在途径,导致凝血酶和纤维蛋白凝块的形成^[5]。TF在血管周围细胞(如成纤维细胞和血管平滑肌细胞)上表达,并与因子VII结合以稳定其催化结构域,从而下游激活因子IX和X。单核细胞和内皮细胞也可以在细菌脂多糖等配体激活后表达TF,并在组织因子阳性细胞外囊泡(TF+EVs)中释放^[6]。重要的是,恶性组织可以结构性地表达TF并释放TF+EVs^[7]。

2.3 中性粒细胞和中性粒细胞胞外捕获网

2004年,中性粒细胞捕获网(Neutrophil extracellular traps, NETs)这一现象被Science杂志首次报道。其形成过程为活化的中性粒细胞通过向细胞外释放去聚化的染色质形成网状结构,也被称为NETosis^[8]。这种新型的死亡方式不同于细胞凋亡和细胞坏死,为新型的中性粒细胞的炎性细胞死亡方式。尽管它们是对感染的生理反应,但最近的研究可以认为它们是CAT的媒介。

2.4 炎症分子

癌细胞合成和分泌多种具有多种促凝能力的炎症分子,包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8和血管内皮生长因子(VEGF)。TNF- α 、IL-1 β 和IL-6可以诱导内皮细胞的TF表达和活性。TNF- α 还被证明可以增加癌细胞中EV的释放。

3 癌症相关静脉血栓的危险因素

3.1 患者相关因素

与一般人群相似,年龄是癌症患者发生VTE的危险因素。一项回顾性队列研究^[9]表明,与年轻患者相比,65岁的患者发生VTE的风险增加。其他风险因素包括女性、多种合并症,如心力衰竭、肾病和感染——尤其是感染,被发现是VTE的最强风险因素之一。Khorana^[10]等人还研究了不同种族的VTE发生率,发现黑人患者的VTE发生率最高。

3.2 癌症相关因素

这些包括癌症的部位、分期和组织学。在胰腺癌、胃癌、

肾癌、卵巢癌、肺癌、子宫癌和脑癌中发现了较高的VTE发生率。此外,血液系统恶性肿瘤也显示出更高的VTE发病率。一项统计在加州癌症登记处^[11]的数据库中可以发现2005年至2017年间确诊癌症患者942019例中有62003例(6.6%)诊断CAT。其中胰腺癌、脑癌、卵巢癌和肺癌患者的12个月累积CAT发病率最高,乳腺癌和前列腺癌患者的12个月累积CAT发病率最低,且CAT的发病率随着时间的推移而增加。当考虑到癌症分期时,也可以观察到癌症侵袭性与血栓形成潜力之间的这种关联。Chew^[12]等人比较了非小细胞肺癌的静脉血栓栓塞率,发现9.9%的腺癌患者在诊断后6个月发生静脉血栓栓塞,而鳞状细胞癌患者的这一比例为7.7%。

3.3 治疗相关因素

在治疗相关因素中,输血、红细胞生成刺激剂和中心静脉导管的使用在影响癌症患者血栓栓塞的流行病学中起着重要作用^[13]。同时癌症治疗本身可能会增加血栓形成的风险,例如他莫昔芬使静脉血栓栓塞(VTE)风险增加2~7倍^[14]。免疫调节亚胺类药物如沙利度胺与糖皮质激素或其他化疗药物联合使用时,多发性骨髓瘤(MM)患者静脉血栓栓塞的风险增加约10%~40%^[15]。在细胞毒性化疗药物中,顺铂和较小剂量的氟尿嘧啶已被描述与血栓形成有关。

4 结语

本综述总结了恶性肿瘤患者VTE的病理生理学、危险因素等情况。随着肿瘤治疗的进展,仍需进一步研究更明确的发生机制、更准确的生物学标志物来指导临床,管理癌症患者中的VTE发生情况。

参考文献

- [1] GRILZ E, POSCH F, NOPP S, et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer—a nationwide analysis [J]. *European heart journal*, 2021, 42(23): 2299-307.
- [2] FERNANDES C J, MORINAGA L T K, ALVES J L, JR., et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(151).
- [3] LACROIX R, VALLIER L, BONIFAY A, et al. Microvesicles and Cancer Associated Thrombosis [J]. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2019, 45(6): 593-603.
- [4] TAN M, GE Y, WANG X, et al. Extracellular Vesicles (EVs) in Tumor Diagnosis and Therapy [J]. *Technology in cancer research & treatment*, 2023, 22(15): 330338231171463.
- [5] KOIZUME S, MIYAGI Y. Tissue factor in cancer-associated thromboembolism: possible mechanisms and clinical applications

- [J]. *British journal of cancer*, 2022, 127(12): 2099-2107.
- [6] HISADA Y, SACHETTO A T A, MACKMAN N. Circulating tissue factor-positive extracellular vesicles and their association with thrombosis in different diseases [J]. *Immunological reviews*, 2022, 312(1): 61-75.
- [7] HISADA Y, SACHETTO A T A, MACKMAN N. Circulating tissue factor-positive extracellular vesicles and their association with thrombosis in different diseases [J]. *Immunological reviews*, 2022, 312(1): 61-75.
- [8] GEDDINGS J E, MACKMAN N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients [J]. *Blood*, 2013, 122(11): 1873-1880.
- [9] WOLACH O, MARTINOD K. Casting a NET on cancer: the multiple roles for neutrophil extracellular traps in cancer [J]. *Current opinion in hematology*, 2022, 29(1): 53-62.
- [10] SEVESTRE M A, SOUDET S. Epidemiology and risk factors for cancer-associated thrombosis [J]. *Journal de medecine vasculaire*, 2020, 45(6s): 6s3-6s7.
- [11] KIM A S, KHORANA A A, MCCRAE K R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis [J]. *Transl Res*, 2020, 22(5):33-53.
- [12] MAHAJAN A, BRUNSON A, ADESINA O, et al. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time [J]. *Blood advances*, 2022, 6(1): 307-20.
- [13] CHEW H K, DAVIES A M, WUN T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(4): 601-608.
- [14] CASTAMAN G. Risk of thrombosis in cancer and the role of supportive care (transfusion, catheters, and growth factors) [J]. *Thromb Res*, 2016, 140 Suppl 1(S):89-92.
- [15] DEBBIE JIANG M D, ALFRED IAN LEE M D. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies [J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 17(9): 87-101.