

血细胞计数及功能与肿瘤患者静脉血栓栓塞症相关性研究进展

柯立晖, 李 辉

作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科

作者简介: 柯立晖, 在读硕士研究生, 研究方向: 胸部外科围术期静脉血栓栓塞症。E-mail: k_ever96@163.com

通信作者: 李 辉, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 胸部外科围术期静脉血栓栓塞症。E-mail: huilee@vip.sina.com



李 辉, 首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科主任医师, 教授, 博士研究生导师。现任北京医学会胸外科分会副主任委员, 中国研究性医院学会胸外科分会副主任委员, 北京抗癌协会食管癌专委会副主任委员, 北京医学教育协会胸外科分会副主任委员, 美国胸外科学会、美国胸外科医师协会、欧洲胸外科医师协会会员。同时担任《中华医学杂志英文版》、*Journal of Thoracic Diseases*、*Chinese Cancer Research*、《中华医学杂志》、《中华外科杂志》、《中华肿瘤杂志》、《中华胸心血管外科杂志》等多家专业杂志编委。发表论文百余篇, 主编专著多部。

[摘要] 静脉血栓栓塞症(VTE)是肿瘤患者常见的并发症,严重影响患者预后与生存,VTE的发生发展受多种因素影响。肿瘤进展及肿瘤治疗会影响患者血液系统中众多血细胞计数及功能,后者变化在肿瘤进展、促进血液高凝状态及血栓形成方面发挥着重要的作用。除了针对凝血因子的抗凝药物外,针对血细胞相应靶点的药物可能成为未来预防及治疗VTE的新途径。为此,该文就血细胞计数及功能变化与肿瘤相关VTE的研究进展作一综述。

[关键词] 静脉血栓栓塞症; 肿瘤; 血细胞计数; 生物标志物

[中图分类号] R 730.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)04-0292-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.03

Research progress in the correlation of blood cell count and function with venous thromboembolism in tumor patients KE Li-hui, LI Hui. Department of Thoracic Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

[Abstract] Venous thromboembolism(VTE) is a common complication in tumor patients, which seriously affects the prognosis and survival of the patients. The occurrence and development of VTE is influenced by many factors. Tumor progression and tumor treatment affect the count and function of numerous blood cells in the patients' blood system, and the changes of the latter play an important role in tumor progression, promoting blood hypercoagulability and thrombosis. In addition to anticoagulant drugs targeting coagulation factors, drugs targeting corresponding targets of blood cells may become new approaches of VTE prevention and treatment in the future. Therefore, this paper reviews the research progress in blood cell count and functional changes, and tumor-associated VTE.

[Key words] Venous thromboembolism(VTE); Tumor; Blood cell count; Biomarker

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是严重威胁患者生命安全的疾病,其包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)及急性肺栓塞。VTE的发生与多种危险因素有关,包括患者年龄、怀孕状

态、长期卧床、急性感染、手术、肥胖、恶性肿瘤等。由于疾病类型不同及患者流行病学特征的差异,VTE的发生率在各类疾病之间也相差较大。相较于非肿瘤患者,肿瘤患者VTE的发生率显著提高。数据显

示大约有 20% 的癌症患者会发生 VTE, 并且大多发生在确诊及治疗的早期阶段, VTE 导致癌症患者死亡约占全部死亡总数的 20% ~ 30%^[1]。由于肿瘤患者需要接受一系列抗肿瘤治疗, 包括手术、辅助放疗化疗等, 这些因素会额外增加发生 VTE 的风险。所以对于这部分患者而言, 有效的血栓预防措施是至关重要的。目前主流的观点认为, 住院肿瘤患者应该进行血栓风险评估, 及时接受有效的血栓预防, 主要的预防措施包括机械预防和药物预防。静脉血栓预防药物主要包括皮下注射的抗凝剂(如低分子肝素)以及新型口服抗凝药物(如利伐沙班)。但需要注意的是, 在整个抗肿瘤治疗期间, 特别是治疗早期, 患者不仅血栓的发生风险增加, 同时出血概率也随之增长, 这就造成在预防抗凝的同时可能会导致患者出血。特别是高龄或者合并多种疾病的患者, 其对于抗凝药物的敏感性可能存在巨大差异, 这会极大影响抗凝药物在临床上的使用^[2]。而对于门诊患者, 由于缺乏有效的监测手段, 保证抗凝药物在有效降低血栓风险的同时不增加出血更是一项艰巨的任务, 所以目前指南只推荐血栓风险高的患者在经过充分评估和沟通后才进行预防性的抗凝治疗^[3]。因此, 对血栓高危人群的识别是决定相应预防措施及预防强度的重要前提。在过去的十多年间, 有许多临床预测模型被开发并用于识别发生血栓的高危患者。Caprini 评分作为最早用于 VTE 预测及血栓预防指导的临床模型, 纳入将近 40 个临床危险因素, 但是不包括任何实验室化验指标。在肿瘤领域, 最为熟知的是 Khorana 评分, 该评分主要用于预测接受化疗患者发生 VTE 的风险^[4]。虽然 Khorana 评分评估了血小板、中性粒细胞、血红蛋白对血栓发生的影响, 但是也仅仅停留于简单的浓度测量。在外部验证中, Khorana 评分对中高危人群的区分能力不尽如人意^[5], 通过纳入 D-二聚体后的改良 Khorana 评分能有效提高对高危患者的识别能力^[6]。Caprini 评分也存在同样的问题, 在加入 D-二聚体后也能有效提高评分在肺癌患者中的高危人群识别能力^[7]。近年, 越来越多的临床预测模型开始将血栓相关指标作为构建模型的重要内容, 而 D-二聚体仍是目前最为广泛接受的预测血栓的标志物^[8]。即使这样, 现有评分模型预测肿瘤患者发生 VTE 的效度仍较差, 想要借助模型提高预防血栓的临床决策能力亟需提高风险模型的预测能力。探索发现新型血栓相关标志物是近些年的研究热点, 包括凝血因子、炎症相关指标、内皮功能指标、血细胞成分及功能指标、代谢组学及基

因组学等。虽然大量的分子标志物被发现与 VTE 的发生发展存在关联, 但相关研究的样本量均较小, 在不同种类癌症之间的检验效度缺乏一致性^[9]。在静脉血栓的形成过程中, 除了凝血因子之间的级联反应促使纤维蛋白原凝结外, 血细胞成分也发挥着重要的促凝作用并直接参与血栓形成。由于血细胞在血液中稳定存在, 因此探索血细胞计数及功能与 VTE 形成之间的关系是未来可靠的研究方向。

1 血细胞计数与 VTE

研究发现白细胞数目增高与癌症患者 VTE 发生风险增高有关, 白细胞数量若升高 2 倍以上, 患者发生 VTE 的风险系数将提高 1.15 倍^[10]。因此, 白细胞计数在许多风险模型中被当做一项重要的预测指标, 白细胞计数 $>11 \times 10^9/L$ 被认为是影响血栓形成的独立危险因素而被纳入 Khorana 评分中^[11]。白细胞中数量较多的成分包括中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞, 研究发现中性粒细胞数量增加是促进血栓形成的危险因素^[12]; 而关于淋巴细胞, 研究发现其计数增高对肺癌术后患者 VTE 发生具有保护作用^[13]; 但在脑胶质瘤患者人群中, 外周淋巴细胞计数增高却与 VTE 风险增高显著相关^[14]。由于白细胞中不同类型细胞比例在疾病进展过程中会动态变化, 因此单纯采用数量变化来预测 VTE 具有极大的不确定性。采纳细胞成分数目比值被认为是更为科学的做法, 各类比值包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, MLR)等。这些比值的计算来源于既有的血常规结果, 无需额外的检查, 却表现出更优异的 VTE 预测能力^[15]。NLR 对 VTE 的发生具有较高的预测能力($AUC = 0.893, P < 0.001$), 且被认为是急性肺栓塞的独立危险因素^[16]。相较于单纯应用 D-二聚体, NLR/D-二聚体比值可提供更优的肺栓塞预测能力, 其灵敏度和特异度分别是 97.4% 和 96.7%。NLR 也与 VTE 相关死亡风险有关。一项纳入 128 例 VTE 患者的队列研究中发现, NLR 升高与 VTE 的发生显著相关($HR = 2.13, 95\% CI: 1.26 \sim 3.58, P < 0.05$), 同时也与患者 2 年死亡率显著相关($HR = 1.2, 95\% CI: 1.0 \sim 1.4, P < 0.05$)^[17]。单核细胞作为机体免疫系统的重要组成部分参与炎症反应, 同样被发现具有预测 VTE 的价值。一项研究发现, 在 28 例发生 VTE 的患者中, 单核细胞计数显著高于其他 280 例非 VTE 患者($P = 0.013$)^[18]。但是其预测价值在肿瘤患者中却比较有限。在最新一项关

于卵巢癌相关 VTE 的观察性研究发现,发生 VTE 的患者虽然单核细胞计数显著增加,但统计结果并不支持单核细胞计数是预测 VTE 和相关死亡的独立危险因素^[19]。同样,虽然发生 VTE 的患者 MLR 较非 VTE 患者增高,但是多因素分析结果提示 MLR 并不是预测 VTE 发生的独立危险因素^[20]。血小板既是组成血栓的重要成分,也在血栓形成的各个环节中扮演重要角色。一项回顾性研究发现血小板计数 $> 350 \times 10^9/L$ 是预测 VTE 发生的独立危险因素,且将阈值提高至 $443 \times 10^9/L$ 后,结果仍显示出统计学意义^[21]。然而 PLR 在 VTE 预测方面的有效性不如 NLR 可靠,一项纳入 1 469 例肿瘤患者的研究结果提示,PLR 与 VTE 发生存在显著性关系 ($P < 0.001$)^[17]。但在另一项纳入 486 例患者的队列研究中,PLR 与 VTE 发生率之间并无显著的关系^[22]。白细胞计数及血小板计数可从血常规检查获得,若未来有更大样本的研究能支持血细胞计数与 VTE 之间的确切关系,这将能够大大减少检测时间及费用。但目前的研究成果表明,简单的血细胞计数对于 VTE 预测的效度仍存在不确定性,这主要源于单纯的细胞计数难以支持其功能变化在 VTE 发生发展中的作用。对机制探索的不断深入也表明细胞功能研究是阐明血栓形成的根本途径,各类细胞通过各自功能的表现及互动在 VTE 形成初始、进展、演变的各个环节发挥着重要作用。

2 血细胞功能与 VTE

2.1 中性粒细胞功能 中性粒细胞主要通过产生中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)发挥其促血栓形成作用。NETs 成分主要包含纤维、组蛋白、游离 DNA 及中性粒细胞颗粒蛋白等,可来源于细胞主动释放或细胞凋亡后的裂解产物。在血栓形成初期,中性粒细胞最先到达血管损伤部位,在激活的血管内皮细胞、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, GCSF)的刺激下激活并释放 NETs^[23]。NETs 的主要作用包括:(1)提供血小板、红细胞及其他凝血因子聚集的位点;(2)NETs 中的组蛋白成分可通过与血小板膜上 Toll 样受体结合直接激活血小板^[24],也可以通过诱导血管内皮细胞释放血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)间接激活血小板^[25],由此促进血栓形成发展;(3)NETs 中的游离 DNA 成分能够通过非组蛋白依赖性途径激活血小板^[26];(4)NETs 中的中性粒细胞弹性蛋白酶能降解组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI),进

而加强组织因子(tissue factor, TF)途径依赖的纤维蛋白凝集,促进血栓形成^[27]。动物实验表明,有肿瘤生长的小鼠体内 NETs 的浓度显著增加^[28],并与炎症小体协同促进静脉血栓形成^[29]。对其体内提取的血栓栓子进行成分分析,结果表明,血栓内含有高浓度的游离 DNA 和中性粒细胞标志物——淋巴细胞抗原 6G(lymphocyte antigen 6G, Ly6G)。在肿瘤患者中同样检测到较非肿瘤患者明显升高的 NETs 标志物,如核小体、游离 DNA 及瓜氨酸化组蛋白 H3(citrullinated histone H3, H3Cit)等,且 H3Cit 的浓度与凝血酶-抗凝血酶复合物及游离 P-选择素浓度呈显著正相关^[30]。虽然尚无证据表明 NETs 能直接促进肿瘤患者的血栓形成,但是近期成果发现人源胰腺腺癌细胞能诱导正常细胞快速生成分泌 NETs^[31],从肿瘤患者体内分离出的 NETs 在健康人血液中表现出显著的促凝作用^[32]。由此可见,在肿瘤患者体内 NETs 发挥着重要的促血栓形成的作用^[33]。由于 NETs 寿命周期短,分离困难,所以目前的临床研究主要检测 NETs 相关标志物。最新临床研究发现,在新确诊的 936 例肿瘤患者中,在肺癌及胰腺癌患者人群中发现血清 H3Cit 浓度升高与 VTE 之间存在显著关联,但其他标志物如核小体及游离 DNA 与 VTE 发生并无显著性关系^[34]。4 型肽酰基精氨酸脱亚胺酶(peptidyl arginine deiminase 4, PAD4)在激活并释放 NETs 的中性粒细胞内高表达^[30],也可作为评估肿瘤患者血栓风险的一项指标^[33]。虽然 NETs 在肺癌和胰腺癌患者中表现出一定的血栓预测能力,但仍缺乏普遍适用性,且目前临床上 H3Cit 的检测仍未全面普及,NETs 对各类癌症患者的血栓风险评估价值仍有待研究。

2.2 淋巴细胞及单核细胞功能 肿瘤细胞本身可以直接释放多种炎症介质,包括肿瘤坏死因子、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8 及内皮生长因子等,且各自具有不同的促凝作用,与肿瘤相关 VTE 存在一定关系^[9]。淋巴细胞及单核细胞是参与炎症及免疫的重要细胞,但长期以来,这些细胞本身在 VTE 中的作用未得到关注,主要原因在于上述细胞因子的检测相对容易,且多数研究认为肿瘤细胞分泌的炎症因子对全身凝血系统的影响占主要地位。有研究发现,T 细胞分泌的细胞因子如肿瘤坏死因子和 γ -干扰素也具有促进内皮细胞表达 TF 的作用^[35]。在卵巢癌患者的队列研究中发现,发生 VTE 的患者 TF 表达阳性的肿瘤细胞和 CD8⁺ T 细胞数目均显著高于非 VTE 患者,说明淋巴

细胞也参与到肿瘤相关的炎症反应中,并发挥一定的促血栓形成作用^[36]。而对于非肿瘤患者,发生VTE的人群中确实也发现了淋巴细胞功能失调现象,包括CD4⁺T细胞总数下降、低CD4/CD8比值及B细胞稳态失衡等^[37]。值得关注的是,既往研究发现低分子肝素和新型口服抗凝药物能降低DVT患者外周淋巴细胞IL-6的表达水平^[38-39]。虽然具体机制有待研究,但是抗凝药物在预防血栓中表现出来的降低淋巴细胞IL-6表达的能力,也从侧面验证了淋巴细胞对于血液高凝状态及促血栓形成的独立作用。虽然关于单核细胞参与VTE形成的机制尚不清楚,但既有的表观学研究提示可能与单核细胞-内皮细胞及单核细胞-血小板相互连接聚集有关^[40]。

2.3 血小板功能 血小板不仅在动脉血栓形成中占主导地位,在肿瘤患者中,血小板对于VTE的形成也起到关键作用。当血管内皮发生损伤,内皮下暴露的vWF会与血小板细胞膜上的糖蛋白Ib(glycoprotein Ib, GPIb)结合,促进血小板活化,活化的血小板通过相应受体与二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、血栓烷A₂(thromboxane A₂, TXA₂)和CD40等刺激因子结合,进一步使血小板得到激活并发生聚集,进而与纤维蛋白原交联形成血栓。另外,肿瘤细胞可以直接分泌ADP、TXA₂和CD40等血小板刺激因子,进而直接激活血小板^[9]。肿瘤细胞还可以通过膜蛋白如肾小球足突细胞膜黏蛋白与血小板膜受体直接结合,在其表面形成血小板包膜,这不仅可以帮助肿瘤细胞躲避免疫监视造成远处转移,同时形成的复合体也是造成肿瘤相关血栓的重要诱因^[41]。关于检测肿瘤患者中血小板激活的功能指标的研究众多,非小细胞肺癌患者接受化疗后,血小板的促凝作用显著增强,表现为细胞膜上磷脂酰丝氨酸暴露位点增加及血小板来源的微粒(microparticles, MP)数目增长^[42]。MP是细胞产生脱落的不可分裂的双层膜结构颗粒,TF阳性的MP在胰腺癌患者的相关研究中被发现对静脉血栓生成具有明显的促进作用^[43]。MP来源复杂,肿瘤细胞、中性粒细胞、单核细胞和血小板等都具有分泌MP的能力。最新研究证实来源于血小板的MP可能与DVT之间存在联系^[44]。总之,在肿瘤患者中,大部分血小板相关指标都被检测到有显著的升高,但是其中真正对VTE具有预测作用的很少。有研究发现一种血小板活化标志物——血小板因子4与肿瘤患者发生VTE存在关系^[45]。此外,最新的研究还发现血栓烷B₂(thromboxane B₂, TXB₂)、血小板膜表面P-选择素和CD65

对区分DVT和肺栓塞具有一定价值^[46]。目前,血小板功能最常见也最可靠的检测方法是血栓弹力图(thromboelastography, TEG)或旋转式血栓弹力计(rotational thromboelastometry, ROTEM),其中有关血栓强度的指标如血栓最大振幅(maximum amplitude, MA)/最大血栓硬度(maximum clot firmness, MCF)可以反映血小板数量、血小板激活程度以及与纤维蛋白原的交联强度。通过扫描电镜发现,由TEG检测到MA升高的血样所形成的血栓内部,激活的血小板伪足与纤维蛋白网格之间广泛交联融合,最直观地显示出MA与血小板促血栓形成能力强弱之间的关系^[47]。TEG检测已被用于评估肿瘤患者的血液高凝状态及预测静脉血栓形成^[48]。研究发现在胆管细胞癌患者中,VTE高风险的患者MCF显著增高^[49]。接受治疗的前列腺癌患者相较正常对照组表现出显著的血液高凝状态,TEG结果也提示高凝患者的MA明显升高,在12个月的随访中,高凝患者发生VTE的比例明显高于正常对照组^[50]。

3 结语

血液高凝是促使血栓发生的重要因素,造成血液高凝状态不仅取决于各类凝血因子的数目及功能,血液中存在种类繁多、功能各异的细胞成分也发挥着显著的促血栓形成作用。肿瘤作为一类全身疾病,对全身血液系统具有广泛而深远的作用,不管是在肿瘤细胞的直接接触刺激,或是肿瘤释放的促凝因子间接刺激下,血细胞的功能状态都会发生变化,最终与肿瘤细胞一起加重全身高凝状态,促进血栓形成。对细胞促凝状态的研究应着重找寻精准反映功能变化的分子指标,并验证其与肿瘤相关VTE的关系,最终的目的是更精确有效地识别血栓高危人群,进行更为精准个体化治疗,包括但不限于抗凝治疗、抗血小板治疗、抗炎治疗及免疫功能调节等。

参考文献

- [1] Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis [J]. *Oncologist*, 2013, 18(12):1321-1329.
- [2] Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer[J]. *Thromb Res*, 2014, 133 Suppl 2(0 2):S122-S127.
- [3] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):654-656.
- [4] Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score

- for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Haematologica*, 2019,104(6):1277-1287.
- [5] Li S, Gao P, Qiu J, et al. A modified Khorana score as a risk assessment tool for predicting venous thromboembolism in newly diagnosed advanced lung cancer[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021,52(3):898-903.
- [6] Kumar V, Shaw JR, Key NS, et al. D-dimer enhances risk-targeted thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer[J]. *Oncologist*, 2020,25(12):1075-1083.
- [7] Ke L, Cui S, Yang M, et al. Validation of a modified Caprini risk assessment model in lung cancer patients undergoing surgery: results of a multicenter cross-sectional observational study[J]. *J Surg Oncol*, 2022,125(5):933-942.
- [8] Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combesure C, et al. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2021,19(10):2454-2467.
- [9] Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis[J]. *Transl Res*, 2020,225:33-53.
- [10] Pabinger I, Posch F. Flamethrowers: blood cells and cancer thrombosis risk[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014,2014(1):410-417.
- [11] van Es N, Ventresca M, Di Nisio M, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: an individual patient data meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2020,18(8):1940-1951.
- [12] Kushnir M, Cohen HW, Billett HH. Persistent neutrophilia is a marker for an increased risk of venous thrombosis[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016,42(4):545-551.
- [13] Cui S, Chen S, Li H, et al. Risk factors for venous thromboembolism and evaluation of the modified Caprini score in patients undergoing lung resection[J]. *J Thorac Dis*, 2020,12(9):4805-4816.
- [14] Mir Seyed Nazari P, Berghoff AS, Preusser M, et al. Association of programmed cell death ligand 1 and circulating lymphocytes with risk of venous thromboembolism in patients with glioma[J]. *ESMO Open*, 2020,5(3):e000647.
- [15] Xue J, Ma D, Jiang J, et al. Diagnostic and prognostic value of immune/inflammation biomarkers for venous thromboembolism: is it reliable for clinical practice? [J]. *J Inflamm Res*, 2021,14:5059-5077.
- [16] Ates H, Ates I, Kundi H, et al. Diagnostic validity of hematologic parameters in evaluation of massive pulmonary embolism[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017,31(5):e22072.
- [17] Grilz E, Posch F, Königsbrügge O, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with the risk of thromboembolism and mortality in patients with cancer[J]. *Thromb Haemost*, 2018,118(11):1875-1884.
- [18] Rojnuckarin P, Uprasert N, Sriuranpong V. Monocyte count associated with subsequent symptomatic venous thromboembolism(VTE) in hospitalized patients with solid tumors[J]. *Thromb Res*, 2012,130(6):e279-e282.
- [19] López-Salazar J, Ramírez-Tirado LA, Gómez-Contreras N, et al. Cancer-associated prothrombotic pathways:leucocytosis, but not thrombocytosis, correlates with venous thromboembolism in women with ovarian cancer[J]. *Intern Med J*, 2020,50(3):366-370.
- [20] 彭江南,王昊晨,张亮,等.老年髋部骨折后静脉血栓栓塞症风险预测模型的构建及预测效能[J].*中南大学学报(医学版)*, 2021,46(2):142-148.
- [21] Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients; results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study(CATS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2010,8(1):114-120.
- [22] Artoni A, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as risk factors for venous thrombosis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018,24(5):808-814.
- [23] Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022,8(1):11.
- [24] Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms; involvement of platelet TLR2 and TLR4[J]. *Blood*, 2011,118(7):1952-1961.
- [25] Lam FW, Cruz MA, Parikh K, et al. Histones stimulate von Willibrand factor release in vitro and in vivo[J]. *Haematologica*, 2016,101(7):e277-e279.
- [26] Elaskalani O, Abdol Razak NB, Metharom P. Neutrophil extracellular traps induce aggregation of washed human platelets independently of extracellular DNA and histones[J]. *Cell Commun Signal*, 2018,16(1):24.
- [27] Giaglis S, Sur Chowdhury C, van Breda SV, et al. Circulatory neutrophils exhibit enhanced neutrophil extracellular trap formation in early puerperium: NETs at the nexus of thrombosis and immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(24):13646.
- [28] Hisada Y, Grover SP, Maqsood A, et al. Neutrophils and neutrophil extracellular traps enhance venous thrombosis in mice bearing human pancreatic tumors[J]. *Haematologica*, 2020,105(1):218-225.
- [29] Campos J, Ponomaryov T, De Prendergast A, et al. Neutrophil extracellular traps and inflammasomes cooperatively promote venous thrombosis in mice[J]. *Blood Adv*, 2021,5(9):2319-2324.
- [30] Thälén C, Demers M, Blomgren B, et al. NETosis promotes cancer-associated arterial microthrombosis presenting as ischemic stroke with troponin elevation[J]. *Thromb Res*, 2016,139:56-64.
- [31] Abdol Razak N, Elaskalani O, Metharom P. Pancreatic cancer-induced neutrophil extracellular traps: a potential contributor to cancer-associated thrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017,18(3):487.
- [32] Mutua V, Gershwin LJ. A review of neutrophil extracellular traps(NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021,61(2):194-211.
- [33] Zhou Y, Tao W, Shen F, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in arterial, venous and cancer-associated thrombosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021,8:786387.
- [34] Mauracher LM, Posch F, Martinod K, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2018,16(3):508-518.
- [35] Freeman ML, Panigrahi S, Chen B, et al. CD8⁺ T-cell-derived tumor

- necrosis factor can induce tissue factor expression on monocytes[J]. *J Infect Dis*, 2019,220(1):73-77.
- [36] Gi T, Yamashita A, Aman M, et al. Tissue factor expression and tumor-infiltrating T lymphocytes in ovarian carcinomas and their association with venous thromboembolism[J]. *Pathol Int*, 2021,71(4):261-266.
- [37] Simonin L, Pasquier E, Leroyer C, et al. Lymphocyte disturbances in primary antiphospholipid syndrome and application to venous thromboembolism follow-up[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017,53(1):14-27.
- [38] Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective cohort study[J]. *Clin Transl Sci*, 2020,13(6):1087-1095.
- [39] Candido S, Lumera G, Barcellona G, et al. Direct oral anticoagulant treatment of deep vein thrombosis reduces IL-6 expression in peripheral mono-nuclear blood cells[J]. *Exp Ther Med*,2020,20(6):237.
- [40] Shih L, Kaplan D, Kraiss LW, et al. Platelet-monocyte aggregates and C-reactive protein are associated with VTE in older surgical patients [J]. *Sci Rep*, 2016,6:27478.
- [41] Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin[J]. *Blood*, 2019,134(22):1912-1918.
- [42] 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.
- [43] Thaler J, Ay C, Mackman N, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2012,10(7):1363-1370.
- [44] Signorelli SS, Oliveri Conti G, Fiore M, et al. Platelet-derived microparticles (MPs) and thrombin generation velocity in deep vein thrombosis (DVT): results of a case-control study[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2020,16:489-495.
- [45] Riedl J, Hell L, Kaider A, et al. Association of platelet activation markers with cancer-associated venous thromboembolism[J]. *Platelets*, 2016,27(1):80-85.
- [46] Panova-Noeva M, Wagner B, Nagler M, et al. Variation of platelet function in clinical phenotypes of acute venous thromboembolism—results from the GMP-VTE project[J]. *J Thromb Haemost*, 2022,20(3):705-715.
- [47] Pretorius E, Swanepoel AC, DeVilliers S, et al. Blood clot parameters: thromboelastography and scanning electron microscopy in research and clinical practice[J]. *Thromb Res*, 2017,154:59-63.
- [48] 张浩荡,殷世武,潘升权. TEG与常规凝血试验检测下肢深静脉血栓患者凝血功能结果的相关性和一致性研究[J]. *中国临床新医学*,2021,14(10):1032-1035.
- [49] Blasi A, Molina V, Sanchez-Cabús S, et al. Prediction of thromboembolic complications after liver resection for cholangiocarcinoma: is there a place for thromboelastometry? [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018,29(1):61-66.
- [50] Toukh M, Siemens DR, Black A, et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer[J]. *Thromb Res*, 2014,133(1):88-95.

[收稿日期 2022-03-02][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

柯立晖,李辉. 血细胞计数及功能与肿瘤患者静脉血栓栓塞症相关性研究进展[J]. *中国临床新医学*,2022,15(4):292-297.