

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.013

肺癌合并静脉血栓栓塞症 37 例临床调查分析*

李金玲¹,代俊利²,姜峰¹,郑洪飞¹,张艳敏¹,勾建强²

(1.承德医学院附属医院呼吸科,河北承德 067000;2.承德市中心医院肿瘤科,河北承德 067000)

[摘要] **目的** 探讨肺癌合并静脉血栓栓塞症(VTE)患者的临床特征、治疗及预后。**方法** 对 37 例肺癌合并 VTE 患者的临床资料进行回顾性分析。应用分层随机抽样方法选取同期不伴有 VTE 的 37 例肺癌患者作为对照组,对两组患者进行生存分析。**结果** 37 例肺癌合并 VTE 患者中,29 例单纯深静脉血栓,5 例深静脉血栓合并肺血栓栓塞症,3 例单纯肺血栓栓塞症。肺癌确诊后前 6 个月内发生 21 例(56.76%)。37 例患者溶栓和(或)抗凝治疗总有效率为 78.38%。肺癌合并 VTE 患者 1 年生存率为 43.24%,12 个月血栓复发率为 21.05%。肺癌合并 VTE 患者的 1 年总生存率明显低于未合并 VTE 的肺癌患者($P < 0.05$)。**结论** 肺癌确诊后前 6 个月内 VTE 高发,肺癌合并 VTE 最常见的症状是呼吸困难、肢体肿胀。肺癌合并静脉血栓栓塞增加病死率,血栓复发率高,抗凝治疗仍是基本的治疗方法。对于肺腺癌和 III B~IV 期肺癌患者要警惕 VTE 的发生。

[关键词] 血栓栓塞;肺肿瘤;静脉血栓形成;抗凝**[中图分类号]** R563.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)34-4790-03**Clinical analysis of 37 cases of lung cancer complicated with venous thromboembolism***Li Jinling¹, Dai Junli², Jiang Feng¹, Zheng Hongfei¹, Zhang Yanming¹, Gou Jianqiang²(1. Department of Respiratory, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China;
2. Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei 067000, China)

[Abstract] **Objective** To probe the clinical features, treatment and prognosis of lung cancer complicated with venous thromboembolism(VTE). **Methods** thirty-seven patients with lung cancer complicated with venous thromboembolism were analyzed retrospectively. the same period 37 cases of lung cancer without venous thromboembolism patients in the control group. survival analysis was carried out in the two groups. **Results** 29 cases of pure deep vein thrombosis, 5 cases of deep vein thrombosis with pulmonary thromboembolism, 3 cases of simple pulmonary thromboembolism, Deep vein thrombosis in the left lower limbs sees more. There were 3 patients combined with VTE before the time of lung cancer diagnosed, 7 patients discovered VTE on the time of lung cancer, and 27 patients discovered VTE after the time, of which 21 patients did in 6 months. Limb swelling, thickening, pain and shortness of breath, dyspnea is a common clinical manifestations in patients with VTE. Of the 37 patients, only one patient was given thrombolytic and anticoagulant therapy, the others were given anticoagulant therapy. The total efficiency of thrombolytic and(or) anticoagulant therapy was 78.38%. VTE in patients with lung cancer with 1-year survival rate was 43.24%, 12 months thrombosis recurrence rate was 21.05%. 1-year overall survival rate of patients with lung cancer complicated with venous thromboembolism was significantly lower than patients with lung cancer without venous thromboembolism($P < 0.05$). **Conclusion** The first six months after lung cancer diagnosis corresponded to a high period of VTE. The most common symptoms of lung cancer with VTE is difficulty breathing, swelling of the limbs, lung cancer complicated with venous thromboembolism increased mortality, recurrent thrombosis rate is high, Anticoagulant therapy in patients with lung cancer combined with VTE was the basic treatment. For lung adenocarcinoma and III B-IV stage lung cancer patients to be alert to the occurrence of VTE.

[Key words] thromboembolism; lung neoplasms; venous thrombosis; anticoagulation

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)表现为深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE),恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞的发生率为 4%~20%^[1]。肺癌是最常见的恶性肿瘤,肺癌并发 VTE 的风险是普通人群的 20 倍^[2]。本研究回顾性分析承德医学院附属医院自 2010 年 1 月到 2013 年 12 月收治的肺癌合并静脉血栓栓塞的 37 例患者的临床资料,以提高对肺癌患者合并静脉血栓栓塞症的临床认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 承德医学院附属医院 2010 年 1 月到 2013 年 12 月住院的有完整病历资料的肺癌合并 VTE 37 例患者,应

用分层随机抽样方法选取同期不伴有 VTE 的 37 例肺癌患者作为对照组。所有患者均符合肺癌的病理学诊断标准(通过手术取标本行病理检查或痰脱落细胞或支气管镜活检或经皮肺穿刺活检或胸水脱落细胞确诊为肺癌,来源于其他系统恶性肿瘤出现肺部转移者除外)。DVT 的诊断标准:按 2007 版中华医学会外科学分会《深静脉血栓形成的诊断与治疗指南》的诊断标准^[3];彩色多普勒超声、放射性核素血管扫描、螺旋 CT 静脉造影、静脉造影任一项检查阳性可确诊。PTE 的诊断标准按中华医学会呼吸病学分会制定的《肺血栓栓塞症诊断和治疗指南》(草案)诊断标准。37 例患者年龄 43~70 岁,中位年龄 55 岁;其中,男 25 例,女 12 例,腺癌 29 例(78.38%),非腺癌 8

* 基金项目:承德市科学技术研究与发展计划基金资助项目(20142066)。 作者简介:李金玲(1981-),主治医师,硕士,主要从事呼吸系统疾病研究。

例(包括鳞癌 5 例,小细胞癌 2 例,大细胞癌 1 例),I~III A 期 9 例(24.32%),III B~IV 期 28 例(75.68%)。37 例患者中,单纯 DVT 29 例(78.4%),DVT 合并 PTE 5 例(13.5%),单纯 PTE 3 例(8.1%)。

1.2 研究方法

1.2.1 调查表主要内容 自制调查表,建立入选病例详细档案,包括患者个人基本信息、实验室检查结果、肿瘤分型及分期(肺癌组织学分型参照 1999 年 WHO 公布的肿瘤组织学分型国际标准,分期参照 2002 年国际抗癌联盟/美国肿瘤联合会修订的肺癌分期标准)、肿瘤治疗相关因素、VTE 的类型及临床表现、血栓治疗情况、近期疗效、不良反应及远期血栓复发等。

1.2.2 疗效评价 依据使用溶栓和(或)抗凝药物治疗前后临床表现、血管彩超或 CTPA、核素肺 V/Q 显像等的结果评价疗效。治愈:临床症状、体征消失,影像学血栓消失。好转:临床症状、体征减轻(DVT 患者双下肢周径差小于 2 cm),影像学血栓部分消失(CTPA 或核素肺 V/Q 显示病变肺段数减少大于 50%,静脉彩超显示血管管腔残余狭窄小于或等于 75%)。无效:患者临床症状、体征无变化(DVT 患者双下肢周径差大于 2 cm),影像学血栓无明显变化(CTPA 或核素肺 V/Q 显示病变肺段数减少小于或等于 50%,静脉彩超显示血管管腔残余狭窄大于 75%)。恶化:患者临床症状、体征加重,影像学示血栓加重或患者死亡。

1.2.3 随访方式 采用电话随访及门诊随访,均无失访病例,随访时间截止患者死亡时间或 2014 年 12 月 10 日为止。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析处理。计数资料用率或构成比表示。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,Log-rank 方法进行检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VTE 的发病时间及部位 3 例患者确诊肺癌前发生 VTE(8.11%),7 例确诊肺癌时发生 VTE(18.92%),27 例确诊肺癌后发生 VTE(72.97%),其中,21 例在确诊肺癌 6 个月内发生(56.76%),6 例确诊肺癌 6 个月后发生(16.22%)。8 例 PTE 中经 CT 肺动脉造影诊断 6 例,双侧栓塞者 2 例,单侧栓塞者 4 例,影像表现为肺动脉内部分或完全性充盈缺损;2 例经核素肺 V/Q 显像诊断,影像表现为 2 个以上肺段灌注缺损。34 例 DVT 均经彩色血管多普勒超声诊断,影像表现为患肢深静脉管径变化,腔内实质性低回声,彩超示血栓区域无彩色血流显示或血流变细。其中,左下肢 17 例(50%),右下肢 12 例(35.3%),双下肢 2 例(5.9%),左上肢 2 例(5.9%),右上肢 1 例(2.9%)。3 例上肢 DVT 中,1 例累及左锁骨下静脉,1 例累及左肱静脉,1 例累及右腋静脉。31 例下肢 DVT 中,所累及静脉总计 33 支,其中近端静脉(髂静脉、股静脉、腘静脉)占 66.66%(22/33),远端静脉(胫静脉、腓静脉、肌间静脉)占 33.33%(11/33)。见表 1。

2.2 临床特点 34 例 DVT 患者中 30 例(88.24%)不同程度地存在肢体肿胀、增粗、疼痛,2 例(35.29%)腓肠肌挤压试验(Neuohfs 征)阳性或直腿伸踝试验(Homans 征)阳性,浅静脉曲张 9 例(26.47%),皮肤发绀 6 例(17.65%),3 例(8.82%)DVT 患者无症状。PTE 患者临床症状以气短、呼吸困难最常见(87.5%),胸痛 5 例(62.5%),咯血 2 例(25%),咳嗽 1 例(12.5%);体征表现以心动过速最多见(100%),其他包括肺部啰音、肺动脉瓣区第二心音亢进、发绀,1 例患者出现血压下降。

2.3 治疗及预后 1 例急性大面积 PTE 患者采用了溶栓序贯抗凝治疗(rt-PA 50 mg 持续静注 2 h 溶栓,华法林维持抗凝治疗),36 例采用了单纯抗凝治疗,即单纯应用低分子肝素钙或低分子肝素钙序贯华法林治疗。VTE 治疗 1 个月的疗效:治愈 17 例,好转 12 例,无效 8 例,有效率 78.38%。抗凝治疗 3 个月内,6 例(17.14%)出现出血现象,表现为皮肤及黏膜出血,未出现脑出血及深部脏器出血等情况。37 例肺癌合并 VTE 患者 12 个月内死亡 21 例,1 年生存率 43.24%。VTE 确诊 1 年内出现血栓复发 8 例,血栓复发占全部病例的 21.05%。Kaplan-Meier 生存分析显示,肺癌合并 VTE 患者 1 年总生存率明显低于未合并 VTE 的肺癌患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.296, P = 0.038$),见图 1。

表 1 下肢深静脉血栓累及血管情况[n(%)]

部位	累及血管
左股静脉	11(33.33)
左髂静脉	1(3.03)
左腘静脉	4(12.12)
左胫静脉	1(3.03)
左腓静脉	2(6.06)
右股静脉	6(18.18)
右胫静脉	6(18.18)
右腓静脉	1(3.03)
右小腿肌间静脉	1(3.03)
总计	33(100.00)

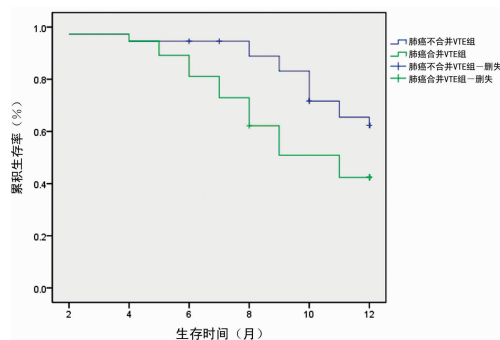


图 1 两组患者的生存曲线

3 讨论

静脉血栓栓塞症常单独出现或作为一些疾病的并发症出现。恶性肿瘤患者出现 VTE 的风险较一般人群增加 4~6 倍。尸检结果显示肿瘤合并 VTE 的发生率为 50%[4]。恶性肿瘤合并 VTE 严重影响患者预后,患者早期病死率增加,文献报道恶性肿瘤患者并发血栓其 1 年生存率下降约 3 倍。Tagalakis 等[5]研究报道合并 DVT 的恶性肿瘤患者的病死率较无血栓形成者增加 4~6 倍。本研究 37 例患者中有 56.76% 患者在肺癌确诊后的 1 年内死亡,肺癌合并 VTE 患者的 1 年总生存率明显低于未合并 VTE 的肺癌患者($P = 0.038$),提示肺癌合并 VTE 患者的死亡风险更大。

恶性肿瘤发生静脉血栓栓塞的机制包括:(1)肿瘤细胞产生癌促凝因子及组织因子激活 X 因子,使血液出现高凝状态;通过和血小板、单核细胞等的相互作用激活凝血系统加重高凝状态。另外,肿瘤细胞产生血管内皮生长因子促进凝血的发

生。(2)肿瘤对血管的侵蚀损伤血管壁;治疗过程中手术、化疗、中心静脉置管等对血管内皮造成损伤。(3)肿瘤对静脉的挤压、患者卧床等因素均可导致血液淤滞。

Blom 等^[6]报道恶性肿瘤诊断的前几个月 VTE 发生率最高(OR 为 53.5;95%CI 为 8.6~334.3)。Wun 等^[7]同样发现在癌症确诊的最初时间内 VTE 的发生率最高。本研究显示静脉血栓栓塞高发时间在肺癌确诊后 6 个月内,与国外报道相似。原因可能是肿瘤确诊后的手术、化疗等多种因素加重机体高凝状态。国外研究发现,在第 1 次确诊静脉血栓栓塞的患者中有 20% 是肿瘤患者。本研究中 3 例患者在发现静脉血栓后 1~6 个月确诊肺癌。

本研究中ⅢB~Ⅳ期患者占 75.68%,考虑原因为肿瘤进展及转移加重血液高凝状态,促进了血栓的发生。Malgor 等^[8]研究报道肺腺癌易发生静脉血栓栓塞。腺癌细胞分泌组织蛋白酶及肿瘤黏蛋白可以激活机体凝血系统。本组 37 例患者中腺癌占 78.38%。本研究显示肺癌合并 DVT 患者中除 3 例累及上肢外,91.2% 的 DVT 累及下肢。左下肢 DVT 多于右下肢 DVT,与文献报道一致。血栓好发于左下肢的原因可能为左髂总静脉在右髂总静脉之下,受其压迫影响左髂总静脉的血液回流,容易导致血栓形成。

VTE 的治疗主要包括溶栓、抗凝。对于恶性肿瘤合并静脉血栓的患者如出现引起血流动力学变化的急性大面积 PTE 或 1 周内形成的大面积髂股静脉血栓可考虑溶栓治疗。抗凝治疗是 VTE 的基本治疗方法。本组病例中 1 例肺癌合并急性大面积 PTE 患者因出现血压下降行 rt-PA 50 mg 溶栓加华法林维持抗凝治疗,其余患者均采用单纯抗凝治疗。本研究显示溶栓和(或)抗凝治疗总有效率为 78.38%。

本研究提示晚期肺癌及肺腺癌患者是并发 VTE 的高危群体,肺癌确诊后 6 个月内是 VTE 高发时间段。肺癌确诊后在积极治疗肿瘤的同时,还要警惕 VTE 的发生。对于有危险因素的患者采取有效的措施预防 VTE 的发生至关重要。Agnelli 等^[9]研究发现对于接受化疗的晚期恶性肿瘤患者预防性应用低分子肝素组较安慰剂组血栓发生率明显降低,出血发生率无明显差异。Haas 等^[10]报道Ⅳ期肺癌患者血栓形成风险最高,但应用低分子肝素预防受益最大。本研究显示呼吸困难及肢体肿胀是肺癌合并 VTE 的最常见临床表现,但容易被肺癌本身症状掩盖,尤其肿瘤晚期患者可能出现多脏器功能异常,与 VTE 所致症状难于鉴别。研究认为 D-二聚体及可溶性细胞黏附分子可作为肿瘤患者 VTE 发生风险的预测指标^[11]。对于有高危因素的患者,及时采取血管超声及 CTPA 等辅助检查进行早期诊治,避免漏诊、误诊,一旦确诊 VTE 如无禁忌尽早抗凝治疗。

恶性肿瘤患者由于肿块易出血及肿瘤本身所致的高凝状态导致抗凝治疗过程中易出血及静脉血栓易复发。本研究中肺癌合并 VTE 患者 12 个月血栓复发率 21.05%,与 Prandoni 等^[12]报道相似。Hull 等^[13]通过一项多中心随机临床试验发现,恶性肿瘤合并 VTE 患者应用低分子肝素组血栓复发率较维生素 K 拮抗剂组明显降低,而两组患者出血发生率相当。2012ACCP 推荐对于恶性肿瘤合并 VTE 患者,低出血风险者推荐 3 个月以上的抗凝治疗,对于高风险者推荐长期的抗凝治疗^[14]。在实际临床应用中由于对抗凝治疗的重视程度不足及对抗凝药物不良反应的顾虑使得抗凝药物使用方法和抗凝应用时间不规范,都可能增加肺癌合并 VTE 患者的病死率。低分子肝素对于肿瘤的生长、转移有潜在的抑制作用,对于肿瘤

合并 VTE 患者在抗凝治疗同时还有抗肿瘤作用,可能提高恶性肿瘤患者的生存率^[15]。由于本研究例数有限,对于低分子肝素长期抗凝对肺癌合并 VTE 患者生存率的影响在以后的研究中继续探讨。

参考文献

- [1] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34): 5490-5505.
- [2] Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4): 458-464.
- [3] 中华医学会外科学分会血管外科组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南[J]. *中华普通外科杂志*, 2008, 3(23): 235-238.
- [4] Cronin CG, Lohan DG, Keane M, et al. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(1): 162-170.
- [5] Tagalakis V, Levi D, Agulnik JS, et al. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer: a cohort study of 493 patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8): 729-734.
- [6] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis[J]. *JAMA*, 2005, 293(6): 715-722.
- [7] Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(1): 9-23.
- [8] Malgor RD, Bilfinger TV, Labropoulos N. A systematic review of pulmonary embolism in patients with lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(1): 311-316.
- [9] Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(10): 943-949.
- [10] Haas SK, Freund M, Heigener D, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(2): 159-165.
- [11] Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer[J]. *Blood*, 2013, 122(12): 2011-2018.
- [12] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis[J]. *Blood*, 2002, 100(10): 3484-3488.
- [13] Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. (下转第 4795 页)

因型和基因频率的关系表明,病例组和对照组 SNP(-1044A>T)的实际频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡,证明两组基因型分布具有群体代表性。病例组中 AA、AT、TT 基因型频率分别为 66.7%、30.0%、3.3%,对照组分别为 70.0%、26.7%、3.3%。Logistic 多因素回归分析表明,与-1044AA 基因型比较,经年龄和性别校正后-1044AT $OR = 0.726$, $95\% CI = 0.333 \sim 2.151$, -1044TT 基因型 $OR = 0.952$, $95\% CI = 0.094 \sim 9.663$,表明 TT 基因型与散发性鼻咽癌患者发病风险无关。变异基因型 AT+TT $OR = 0.952$, $95\% CI = 0.094 \sim 9.663$,这表明该位点对鼻咽癌风险无等位基因剂量效应。

随着对分子生物学的不断深入研究,目前,对 SNP 的认识更加深入,也逐渐揭开其在生命系统的重要作用^[15],如疾病的诊断、预防与治疗,尤其是将 SNP 作为一种新的研究策略去揭示其在肿瘤等多基因疾病的发病基础、基因与药物代谢和敏感性的关系、基因与环境的相互作用等,更加有助于疾病的高危人群的筛选。同时,高通量、高自动化的 SNP 检测技术,更方便了高密度 SNP 的筛查,如直接测序、单链构象多态性分析、限制性片段长度多态性分析等,以及近年来发展起来的基因卷片技术、焦测序技术、滚环扩增技术、磁珠阵列技术、变性高效液相色谱、飞行时间质谱法等,同时这些技术与荧光检测原理和质谱仪相结合,形成了荧光检测平台和质谱仪检测平台。尽管目前已经发现 MKK4-1044 A>T 基因多态型与鼻咽癌可能无明显相关性,但是还必须指出本研究的不足:(1)研究的对象较少;(2)研究对象较局限,没有足够的代表性;(3)实验设计样本量不足以精确检测基因与环境的相互关系。在今后的研究中,作者将扩大样本量进一步来验证上述实验结果。

参考文献

- Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a plus 3 multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):163-171.
- Zhou X, Cui J, Macias V, et al. The progress on genetic analysis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Comp Funct Genomics*, 2007;57513.
- Dong X, Liu Y, Du M, et al. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates pulmonary inflammatory response in a rat cardiopulmonary bypass model[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(1):77-84.
- 鲁明骞. 丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路在恶性肿瘤中的研究现状[J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28(3):320-321.
- Cheng YJ, Lee CH, Lin YP, et al. Caspase-3 enhances lung metastasis and cell migration in a protease-independent mechanism through the ERK pathway[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(6):1278-1285.
- 鲁明骞, 许新华. MKK4 与恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. *山东医药*, 2011, 51(19):110-111.
- Spillman MA, Lacy J, Murphy SK, et al. Regulation of the metastasis suppressor gene MKK4 in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(2):312-320.
- Sousa H, Pando M, Breda E, et al. Role of the MDM2 SNP309 polymorphism in the initiation and early age of onset of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(2):73-79.
- Xu YF, Liu WL, Dong JQ, et al. Sequencing of DC-SIGN promoter indicates an association between promoter variation and risk of nasopharyngeal carcinoma in cantonese[J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11:161.
- Farhat K, Hassen E, Bouzgarrou N, et al. Functional IL-18 promoter gene polymorphisms in Tunisian nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Cytokine*, 2008, 43(2):132-137.
- Cao Y, Miao XP, Huang MY, et al. Polymorphisms of death pathway genes FAS and FASL and risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(11):944-950.
- Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, et al. MKK4 status predicts survival after resection of gastric adenocarcinoma[J]. *Arch Surg*, 2006, 141(11):1095-1099.
- Yoshida BA, Dubauskas Z, Chekmareva MA, et al. Mitogen-activated protein kinase kinase 4/stress-activated protein/Erk kinase 1 (MKK4/SEK1), a prostate cancer metastasis suppressor gene encoded by human chromosome 17[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(21):5483-5487.
- 刘斌, 黄斌, 芳杨磊, 等. EB 病毒-MKK4 基因遗传变异的交互作用与鼻咽癌危险性研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(2):175-177.
- Dérrijard B, Raingeaud J, Barrett T, et al. Independent human MAP-kinase signal transduction pathways defined by MEK and MKK isoforms[J]. *Science*, 1995, 267(5198):682-685.

(收稿日期:2015-05-08 修回日期:2015-07-11)

(上接第 4792 页)

Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer[J]. *Am J Med*, 2006, 119(12):1062-1072.

- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of

Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e419S-e494S.

- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Cancer and thrombosis: back to the future renewed interest in an old problem[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(5):472-473.

(收稿日期:2015-05-15 修回日期:2015-07-04)