

低分子肝素改善胰腺癌患者预后及相关机制研究进展



周 瑾, 焦 锋, 蔡 讯, 王理伟

Review on Low-molecular-weight Heparin in Improving Prognosis of Pancreatic Cancer

ZHOU Jin, JIAO Feng, CAI Xun, WANG Liwei

Department of Oncology, Shanghai Jiaotong University Affiliated Shanghai First People's Hospital, Shanghai 201620, China

Corresponding Author: WANG Liwei, E-mail: yzwlw@yahoo.com

Abstract: Due to poor prognosis and low survival rate, pancreatic cancer remains a major threaten to human health. And cancer-associated thrombosis is one of the main factors influencing the prognosis in pancreatic cancer patients. There have been an increasing number of studies on low-molecular-weight heparin reducing the incidence of venous thrombosis, and even improving the survival of cancer patients. In this review, we briefly summarize the progress of low-molecular-weight heparin treatment on pancreatic cancer patients and the molecular mechanism involved.

Key words: Low-molecular-weight heparin; Pancreatic cancer; Cancer-associated thrombosis; Clinical trails

摘 要: 胰腺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一, 预后差、生存率低。肿瘤相关性血栓事件的发生是胰腺癌患者预后不良的主要因素。越来越多的数据表明低分子肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 等抗凝剂的使用可以显著降低肿瘤相关性血栓事件 (cancer-associated thrombosis) 的发生率, 改善胰腺癌患者的生活质量甚至预后。本文就LMWH应用于胰腺癌的相关临床研究及抗肿瘤方面的机制作一综述。

关键词: 低分子肝素; 胰腺癌; 肿瘤相关性血栓事件; 临床试验

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A

0 引言

胰腺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率分别居于世界第13位和第8位^[1]。肿瘤相关性血栓事件 (cancer-associated thrombosis) 是胰腺癌患者常见的并发症, 严重影响着患者的预后^[2-3]。研究发现低分子肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 等抗凝剂的使用可以显著降低血栓事件的发生率, 改善胰腺癌患者的生活质量甚至预后^[4]。本文就LMWH应用于胰腺癌的相关临床研究及其抗肿瘤作用的机制作一综述。

1 胰腺癌与肿瘤相关性血栓事件

肿瘤相关性血栓事件是近年来的研究热点,

主要包括深静脉血栓、肺栓塞、弥漫性血管内凝血、门静脉血栓和动脉血栓栓塞等^[2]。最早关于胰腺癌与血栓关系的报道是在1938年, 尸检发现近60%的胰腺癌患者有静脉血栓, 而其他类型肿瘤患者血栓发生率仅为15%~25%^[5]。在血栓发生同时或一年内被诊断患有肿瘤的患者, 通常所患肿瘤侵袭性强、分期晚、预后差^[6]。胰腺癌患者血栓发生率高主要与胰腺癌组织高表达组织因子、凝血酶、血浆纤维蛋白原等^[7-11]因素有关, 这些因子的异常不仅导致了高凝状态的形成, 同时在肿瘤发生发展过程中起到关键作用。此外, 细胞毒性药物的应用、长期卧床、外科手术、中心静脉置管等外在因素同样为血栓形成提供了条件^[12]。在晚期不可切除的胰腺癌患者中, 血栓的发生可能会降低化疗药物的有效率, 缩短患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS), 是预后不良的因素之一^[3]。胰腺癌患者生存期短、化疗效果差, 肿瘤相关性血栓事件是胰腺癌诊治过程中面临的重要挑

收稿日期: 2013-03-12; 修回日期: 2013-06-28
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81171887); 上海产学研医项目子课题资助项目 (11DZ1922002)
作者单位: 201620 上海, 上海交通大学附属第一人民医院肿瘤科
通信作者: 王理伟, E-mail: yzwlw@yahoo.com
作者简介: 周瑾 (1988-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤相关性血栓事件方面的研究工作

战。因此，如何减少血栓发生是临床工作中亟待解决的关键问题。

2 LMWH在改善胰腺癌患者预后中的作用

LMWH是一种安全有效的抗凝药物^[13-14]，已有荟萃分析表明LMWH可以延长肿瘤患者的生存期同时不增加出血风险^[4]。尽管LMWH应用于胰腺癌的临床试验相对较少，但仍可为LMWH改善胰腺癌患者预后提供一些依据。

2.1 回顾性研究

von Delius等^[15]回顾性分析了213例胰腺癌患者化疗时是否联合LMWH治疗的结果。LMWH组中位生存期为7.1月，对照组为5.9月（ $P=0.2$ ）。进一步对转移性胰腺癌进行分析，LMWH组中位生存期为6.6月，对照组为3.8月（ $P=0.006$ ），因此笔者认为LMWH可以延长转移性胰腺癌患者生存期。但此研究仅仅是一个回顾性病例对照研究，LMWH在改善生存期方面的作用仍然需要前瞻性、随机性研究进一步证实。

2.2 II期临床试验

Icli等^[16]报道了一个小样本的II期非随机临床试验，目的在于评价GP（吉西他滨+顺铂）方案联合那曲肝素钙对晚期胰腺癌患者生存期的影响。GP+LMWH组有效率为58.8%（11.7%达到完全缓解），GP组仅12.1%（ $P=0.0001$ ）。GP+LMWH组无论是至肿瘤进展时间（TTP， $P=0.0001$ ）还是总生存期（OS， $P=0.0001$ ）都明显优于GP组。而粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻等药物毒性方面，并无太大差异。尽管该研究结果令人振奋，但这并不是随机对照研究，患者的选择和分组可能对结果产生影响，因此那曲肝素钙是否具有延长生存期的作用仍不确定。

FRAGEM试验^[17]是一项II期随机临床试验，123名晚期胰腺癌患者被随机分为GEM单药治疗组和GEM联合达肝素（weight-adjusted dalteparin,WAD）治疗组。结果表明WAD治疗期间静脉血栓栓塞（venous thrombus embolism,VTE）的发生率由23%降低至3.4%（ $P=0.002$ ），减少了85%。在随访过程中，GEM+WAD组VTE的发生率较GEM组减少了58%（ $P=0.039$ ）。两组胃肠道出血、咯血等严重不良反应的发生大致相同，GEM+WAD组轻度皮肤出血和鼻出血等不良反应发生率略高。该试验得出了预防性使用达肝素不仅安全而且可以显著降低VTE发生的结论，但此试验主要研究终点为VTE的发生率，并未对LMWH改善胰腺癌患者

生存期的作用做出评价。

CONKO-004试验^[18]是一项IIb期的前瞻性随机临床试验，胰腺癌患者随机分为吉西他滨、顺铂、5-Fu、亚叶酸钙联合伊诺肝素治疗组及单用化疗组。结果发现，无论是治疗后3月还是12月，化疗联合伊诺肝素组VTE的发生率都显著降低。而中期随访显示，两组的TTP（ $P=0.941$ ）和OS（ $P=0.501$ ）差异无统计学意义。分别排除发生VTE患者的影响后，两组OS差异仍无统计学意义（ $P=0.054$ ）。由此笔者认为，LMWH可以安全有效的降低晚期胰腺癌患者VTE的发生率，但在延长TTP及OS方面并未显示出优势。此试验得出了LMWH改善胰腺癌患者生存期方面的阴性结果，更加激发了人们对LMWH的研究兴趣。LMWH能否改善肿瘤患者预后，LMWH是否具有抗肿瘤作用，成为人们关注的热点。

2.3 III期临床试验

INPACT研究^[19]是一项多中心、随机、开放性的III期临床试验，目的在于评价LMWH在延长晚期肿瘤患者生存期及延缓肿瘤进展方面的作用。肿瘤类型包括前列腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌。503名患者被随机分至LMWH联合标准化疗组与标准化疗组。结果表明，试验组OS为13.1月，对照组为11.9月（HR:0.94），两组TTP及出血风险差异未见统计学意义。在单纯包含胰腺癌患者的亚组中，中位生存期分别为8.0月和10.4月（ $P=0.378$ ）。该研究结果提示LMWH在改善生存期方面作用不大，但由于LMWH使用剂量与周期的限制，可能对结果产生影响。

PROTECHT研究^[20]是一项III期、随机、对照、双盲、多中心临床试验，主要研究对象为1 150名晚期实体肿瘤（胃癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、头颈部肿瘤）患者，其中769人接受了那曲肝素联合化疗治疗，381人接受了化疗及安慰剂治疗。研究结果提示实验组与对照组血栓发生率分别为0.2%和3.9%（ $P=0.02$ ），两组重要不良事件与出血事件的发生差异未见统计学意义。此试验虽样本量大，但胰腺癌患者仅含36例，且36例中那曲肝素治疗组血栓发生率较单纯化疗组高（8.3% vs. 5.9%），同时该试验并未探讨LMWH改善生存期方面的作用。

SAVE-ONCO研究^[21]是一项III期双盲随机对照试验，3 212名晚期实体瘤（肺癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌及膀胱癌）患者，在化疗初期即接受超低分子肝素或安慰剂治疗。结果显

示, 1 608名超低分子肝素治疗组有20人(1.2%)发生了血栓事件, 1 604名安慰剂治疗组中有55人(3.4%), 超低分子肝素的应用使血栓的发生降低了64%($P<0.0001$), 而不同肿瘤类型与分期在治疗获益上差异无统计学意义。出血事件的发生率差异也无统计学意义。该试验研究者认为, 肿瘤患者化疗同时接受预防性抗凝治疗不仅可从中获益, 而且不会增加出血风险, 因此推荐预防性抗凝作为化疗患者的常规治疗。

胰腺癌患者常处于高凝状态, 有较高的血栓事件发生率, 血栓形成的过程与肿瘤的发生、进展和转移过程密切相关。因此, 抗凝本身对于肿瘤患者可能就是一种有效的治疗手段。对于LMWH是否具有延长患者OS及TTP的作用, 不同研究得出了不同的结论。可能原因为: (1) 研究人群入选与排除标准不同; (2) 胰腺癌患者的分期及肿瘤发生的部位不同; (3) 肝素的使用剂型、剂量及周期不同; (4) 肝素与不同化疗药物的联合可能会增加或减弱其疗效; (5) 研究终点大多为发生血栓事件的发生, 并非OS及TTP。综上, LMWH可以明显降低肿瘤相关性血栓事件的发生, 但在改善胰腺癌患者生存期方面依据相对不足, 目前国内外各临床试验结论不一致。

3 LMWH抗肿瘤作用机制

肝素类药物通过灭活血浆中的凝血因子产生抗凝效应^[22]。LMWH具有半衰期长、生物利用度高、长期用药方便等优点, 主要用于预防手术后深静脉血栓、肺栓塞、血液透析时体外循环的抗凝剂等。临床应用及研究显示: 肝素除具有抗凝作用外, 还具有多种抗肿瘤作用, 包括抗血管生成、抑制肿瘤细胞的黏附和转移、干扰免疫反应等^[23]。

血管新生在肿瘤生长、转移过程中发挥重要作用。LMWH可通过影响多种促血管生成因子尤其是VEGF、FGF而发挥抑制肿瘤血管形成作用^[24-25]。Debergh等^[26]将接种了AMel-3和HAP-T1肿瘤细胞株的仓鼠分成两组, 分别注射那曲肝素和0.9%氯化钠溶液, 荧光显微镜检查发现, 注射LMWH组微血管的数量、长度、分布面积及密度明显较少。Collen等^[27]在b-FGF及VEGF165介导的人微血管内皮细胞增殖模型中分别加入不同浓度的LMWH, 毛细血管状结构生成效率被明显抑制, 而同样加入普通肝素(unfractionated heparin, UFH)并未发现这种抑制效应。由此推断, LMWH可能是通过其非抗凝活性而发挥抗肿

瘤特性。LMWH对血管内皮细胞增殖的抑制作用还与相对分子质量有关, Khorana等^[28]发现, 相对分子质量为6 kD的肝素抑制作用最强。此外, Cao等^[29]体外研究证实, 胰腺癌细胞能够分泌VEGF-C促进淋巴管的生成, 低浓度的LMWH具有抑制淋巴上皮细胞增殖的作用, 而较高浓度的低分子肝素可以直接抑制胰腺癌细胞增殖。综上, 适宜分子量与浓度的LMWH可以发挥强大的抗血管新生作用, LMWH在抑制血管生成方面的作用为临床进一步开发抗肿瘤药物提供了新的思路。

凝血途径的激活导致了高凝状态的形成, LMWH还可通过影响凝血因子如组织因子、凝血酶、纤维蛋白原等活性, 同时发挥抗凝及抗肿瘤作用。组织因子是一种启动外源性凝血途径的跨膜糖蛋白, 在血栓形成过程中起着重要作用, TF的高表达与肿瘤的进展密切相关^[30]。Ettelaie等^[31]发现, LMWH通过下调NF- κ B转录活性, 干扰生长因子的功能, 抑制TF的表达。此外, 肝素及肝素类似物已被证实可促进血管内皮细胞释放组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI), 发挥抑制肿瘤生长及转移的作用^[32]。凝血酶同样是凝血过程的重要因子。Ichikawa等^[33]研究发现, 侵袭性强的骨肉瘤细胞可以表达促凝因子及凝血酶, 并且在凝血酶的作用下细胞增殖能力更强, 体内外试验证实LMWH的应用可以抑制凝血活动并减弱骨肉瘤细胞的增殖, 甚至抑制原发肿瘤生长。组织因子、凝血酶、纤维蛋白原、血小板等凝血过程中重要因子的异常不仅促进了血栓的形成, 同时参与肿瘤的浸润与转移过程。因此, 安全有效的抗凝血药物在阻断高凝状态形成的同时亦发挥着抗肿瘤作用, LMWH在此方面显示出巨大优势。

细胞的黏附对于肿瘤细胞与周围基质间相互作用以及肿瘤细胞的远处转移有着重要意义。选择素是黏附分子家族的重要成员之一。P-选择素及L-选择素在肿瘤转移及炎症反应过程中扮演着重要的角色^[34]。肝素通过抑制P-选择素及L-选择素与其受体的结合, 阻断肿瘤细胞与血小板、血管内皮细胞的相互作用, 有效降低了肿瘤细胞的转移效率。此外, 不同类型LMWH与P-选择素及L-选择素结合能力不同, 其产生的抗肿瘤转移作用差异有统计学意义^[35-36]。

随着人们研究的不断深入, 越来越多的LMWH抗肿瘤的分子机制被发掘出来, 如干扰趋化因子、调节端粒酶反转录酶转录、抑制肝素

酶活性等，这些机制之间互相交错互相协同，为LMWH作为一种抗肿瘤药物应用于临床提供了理论依据。

4 总结和展望

肿瘤相关性血栓事件是导致胰腺癌患者死亡的重要原因之一，发生血栓的患者通常进展较快、预后较差，而手术、化疗、激素等抗肿瘤治疗会增加VTE的发生风险^[37]。

LMWH凭借其使用方便、不良反应较少、无需监测凝血功能等优点，被多种指南推荐为具有血栓发生高危因素的肿瘤患者抗凝治疗优选药物之一。研究发现，LMWH不仅具有抗凝作用，还可通过拮抗肝素酶、抑制选择素及组织因子等途径抑制肿瘤细胞增殖和转移、抑制肿瘤血管生成，进而产生抗肿瘤作用。随着LMWH抗肿瘤分子机制研究的不断深入，为胰腺癌的临床治疗提供了一些新的思路。近年来关于LMWH应用于晚期胰腺癌患者姑息治疗的临床试验，都显示了LMWH降低血栓事件发生风险的同时并不增加出血风险的优势，为临床使用LMWH提供了有力的证据。但对于LMWH改善胰腺癌患者预后方面的作用尚无一致结论，仍推荐大样本的、多中心的、随机的临床试验进一步证实。

参考文献:

[1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-917.

[2] Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(11): 655-63.

[3] Mandala M, Reni M, Cascinu S, *et al.* Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(10): 1660-5.

[4] Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, *et al.* A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications[J]. *Cancer*, 2007, 110(5): 1149-61.

[5] Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis[J]. *Am J Cancer*, 1938, 34(4): 566-85.

[6] Sorensen HT, Møllemkjaer L, Olsen JH, *et al.* Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(25): 1846-50.

[7] Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, *et al.* Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(10): 2870-5.

[8] Bloomston M, Zhou JX, Rosemurgy AS, *et al.* Fibrinogen gamma

overexpression in pancreatic cancer identified by large-scale proteomic analysis of serum samples[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(5): 2592-9.

[9] Guo Q, Zhang B, Dong X, *et al.* Elevated levels of plasma fibrinogen in patients with pancreatic cancer: possible role of a distant metastasis predictor[J]. *Pancreas*, 2009, 38(3): e75-9.

[10] Wahrenbrock M, Borsig L, Le D *et al.* Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(6): 853-62.

[11] Rudroff C, Seibold S, Kaufmann R, *et al.* Expression of the thrombin receptor PAR-1 correlates with tumour cell differentiation of pancreatic adenocarcinoma *in vitro*[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19(2): 181-9.

[12] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, *et al.* Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(6): 809-15.

[13] Lee AY, Levine MN, Baker RI, *et al.* Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(2): 146-53.

[14] 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): 5490-505.

[15] von Delius S, Ayvaz M, Wagenpfeil S, *et al.* Effect of low-molecular-weight heparin on survival in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(2): 434-9.

[16] Icli F, Akbulut H, Utkan G, *et al.* Low molecular weight heparin (LMWH) increases the efficacy of cisplatin plus gemcitabine combination in advanced pancreatic cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(6): 507-12.

[17] Maraveyas A, Waters J, Roy R, *et al.* Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(9): 1283-92.

[18] Riess H, Pelzer U, Opitz B, *et al.* A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004 trial[J]. *ASCO Meeting Abstracts*, 2010, 28(suppl 15): Abstract 4033.

[19] van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, *et al.* Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2071-6.

[20] 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): 943-9.

[21] Agnelli G, George DJ, Fisher W, *et al.* The ultra-low molecular weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous

thromboembolism (VTE) in patients with cancer receiving chemotherapy: SAVE ONCO study[J]. ASCO Meeting Abstracts, 2011, 29(suppl 18): Abstract A9014.

[22] Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis[J]. Nature, 2008, 451(7181): 914-8.

[23] Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4902-11.

[24] Vignoli A, Marchetti M, Russo L, *et al.* LMWH bemiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells[J]. Cancer Invest, 2011, 29(2): 153-61.

[25] Mousa SA, Petersen LJ. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence[J]. Thromb Haemost, 2009, 102(2): 258-67.

[26] Debergh I, Van Damme N, Pattyn P, *et al.* The low-molecular-weight heparin, nadroparin, inhibits tumour angiogenesis in a rodent dorsal skinfold chamber model[J]. Br J Cancer, 2010, 102(5): 837-43.

[27] Collen A, Smorenburg SM, Peters E, *et al.* Unfractionated and low molecular weight heparin affect fibrin structure and angiogenesis *in vitro*[J]. Cancer Res, 2000, 60(21): 6196-200.

[28] Khorana AA, Sahni A, Altland OD, *et al.* Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(11): 2110-5.

[29] Cao G, Wu JX, Wu QH. Low molecular weight heparin suppresses lymphatic endothelial cell proliferation induced by vascular endothelial growth factor C *in vitro*[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(13): 1570-4.

[30] Zwicker JJ. Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis[J]. Thromb Res, 2010, 125 Suppl 2: S89-91.

[31] Ettelaie C, Fountain D, Collier M E, *et al.* Low molecular weight heparin downregulates tissue factor expression and activity by modulating growth factor receptor-mediated induction of nuclear factor-kappaB[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(12): 1591-600.

[32] Amirkhosravi A, Meyer T, Amaya M, *et al.* The role of tissue factor pathway inhibitor in tumor growth and metastasis[J]. Semin Thromb Hemost, 2007, 33(7): 643-52.

[33] Ichikawa J, Cole HA, Magnussen RA, *et al.* Thrombin induces osteosarcoma growth, a function inhibited by low molecular weight heparin *in vitro* and *in vivo*: procoagulant nature of osteosarcoma[J]. Cancer, 2012, 118(9): 2494-506.

[34] Laubli H, Borsig L. Selectins promote tumor metastasis[J]. Semin Cancer Biol, 2010, 20(3): 169-77.

[35] Stevenson JL, Choi SH, Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins--correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(19 Pt 1): 7003-11.

[36] Simonis D, Christ K, Alban S, *et al.* Affinity and kinetics of different heparins binding to P- and L-selectin[J]. Semin Thromb Hemost, 2007, 33(5): 534-9.

[37] Streiff MB,National Comprehensive Cancer Center Network. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients[J]. Thromb Res, 2010, 125 Suppl 2: S128-33.

[编辑校对：黄园玲]