

宫颈癌根治术后下肢深静脉血栓的预防进展

李家秀, 王东红*

(遵义医学院附属医院妇科, 贵州 遵义 563003)

中图分类号: R713.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)02-0291-05

摘要: 宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤, 宫颈癌根治术(广泛性子官切除术 + 盆腔淋巴结清扫术)是治疗早期宫颈癌最有效的手术方法, 但由于盆腔解剖结构复杂、手术范围广、操作难度大, 术后容易产生各种并发症。术后下肢深静脉血栓(LEDVT)形成如未及时发现和治疗会增加患者痛苦、延长住院时间, 早期可引起肺栓塞致猝死, 后期可形成血栓后综合征, 故正视其危害并采取措施预防 LEDVT 形成至关重要。随着对深静脉血栓(DVT)形成研究的深入, DVT 形成与血栓前状态(PTS)的关系备受临床关注。除急性血栓外, DVT 形成前存在着漫长的 PTS。恶性肿瘤合并 PTS 是血栓形成的根本原因。

关键词: 宫颈癌; 根治术; 下肢深静脉血栓; 血栓前状态; 预防

Progress in Prevention of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis after Radical Resection of Cervical Cancer

LI Jiaxiu, WANG Donghong. (Department of Gynecology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China)

Abstract: Cervical cancer is the most common gynecological malignant tumor. Radical resection of cervical cancer (i. e. extensive hysterectomy and pelvic lymphadenectomy) is the most effective surgical method for the treatment of early cervical cancer, but due to the complex anatomical structure of the pelvic cavity, the wide range of surgery and the difficulty of operation, various complications are easy to occur after surgery. If the lower extremity deep venous thrombosis(LEDVT) is not detected and treated in time, it will not only increase the patient's pain and prolong the length of hospital stay, but also cause sudden death due to pulmonary embolism in the early stage, and post-thrombotic syndrome can be formed at the later stage. Therefore, it is very important to face up to its hazards and take measures to prevent the LEDVT. With the deepening of research on deep venous thrombosis(DVT), the relationship between DVT and prethrombotic state(PTS) has received extensive clinical attention. Except acute thrombosis, there is a long PTS before DVT. The malignant tumor combining with PTS is the root cause of thrombosis.

Key words: Cervical cancer; Radical resection; Lower extremity deep venous thrombosis; Prethrombotic state; Prevention

随着宫颈癌筛查技术的普及, 早期宫颈癌的检出率随之提高, 从而增加了患者手术治疗的机会, 同时患者对术后生活质量的要求也越来越高。因此, 积极预防宫颈癌根治术后并发症的发生极其重要。深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)与肺栓塞统称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE), 是同一疾病在不同部位、不同阶段的两种表现形式。在癌症患者中 VTE 的发生率较非癌症患者高约 6 倍, 约占所有新诊断病例的 20%^[1], 妇科

癌症患者所占比例高达 26.8%, 其中宫颈癌占 9.8%^[2]。VTE 是引起癌症患者死亡的第二大原因^[3-5], 其中肺栓塞是首要原因, 90% 的肺栓塞继发于 DVT。DVT 多发生于下肢, 少数发生于脑、上肢或肠系膜静脉^[6]。下肢深静脉血栓(lower extremity deep venous thrombosis, LEDVT)是宫颈癌根治术后最常见、最严重的并发症之一, 是血液在下肢深静脉内不正常凝结形成血凝块, 部分或完全堵塞静脉管腔, 致使静脉回流障碍的一种疾病。宫颈癌根治术后 LEDVT 的发生率高达 30%^[7], 显著影响患者原发病的治疗和生存质量, 其中位生存时间明显短于无血栓形成者^[8]。如在宫颈癌根治术后 LEDVT

形成前发现血栓前状态 (prethrombotic state, PTS), 提前采取安全、有效的预防措施, 不仅可降低 LEDVT 的发生率, 还可减少患者的痛苦和医疗资源的浪费。现就宫颈癌根治术后 LEDVT 预防的研究进展予以综述。

1 宫颈癌根治术后 LEDVT 的形成

目前, LEDVT 的发生机制并不十分明确, 学术界较公认的是 Virchow 血栓形成理论, 即血流缓慢、血液高凝、血管壁损伤, 任何引起上述 3 种病理状态的因素均有可能导致血栓形成。

1.1 病理生理学特征 癌症患者常处于 PTS, 这种状态是由于肿瘤细胞产生和分泌促凝物质, 在肿瘤微环境和系统中激活血小板和凝血反应, 造成血液高凝, 促进癌症扩散和转移, 使恶性疾病、凝血系统、纤溶系统和血栓形成之间存在紧密的联系^[9-10]。癌症患者发生血栓的病理生理学特征主要包括^[1,10-11]: ①肿瘤细胞表达促凝血蛋白物质, 如组织因子、癌促凝因子等, 激活凝血反应; ②肿瘤细胞直接黏附接触或释放可溶性因子, 促进宿主止血细胞 (白细胞、血小板和内皮细胞) 促凝表型表达, 激活凝血反应; ③肿瘤对血管的压迫和损伤, 促进血管内皮生长抑制剂生成, 参与血栓形成; ④其他生物分子^[12-13], 如炎症细胞因子 (白细胞介素、肿瘤坏死因子等)、乙酰肝素酶、基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子等, 使凝血酶活性增加, 纤溶活性降低, 直接激活血小板, 促进血栓形成。事实上, 癌症相关血栓形成的病理生理学特征尚不完全明确。

1.2 PTS PTS 是由多种因素引起的止血、凝血和纤溶系统失调的一种血液学变化, 容易导致血栓形成。恶性肿瘤合并 PTS 是血栓形成的根本原因, 宫颈癌合并 PTS 不仅增加血栓形成, 还与肿瘤转移密切相关, 导致患者生活质量下降甚至死亡^[14]。肿瘤细胞通过多种机制破坏凝血-抗凝-纤溶系统的平衡 (肿瘤生长破坏血管壁或压迫血管, 引起血管内皮细胞损伤, 释放促凝剂, 最终导致血栓形成; 手术、化疗、激素治疗和一些药物治疗也会引起血液 PTS), 使机体处于 PTS^[14-15]。临床上主要通过血浆检验及彩色多普勒超声来诊断 PTS。①实验室检查^[16]: 检测血浆 PTS 分子标志物的改变, 如 D-二聚体、血栓前体蛋白、凝血酶-抗凝血酶复合物、组织因子、P 选择素、组织途径抑制物、纤溶酶原激活物抑制物 1,

妇科手术后 6 h 处于凝血与纤溶激活的高水平状态, 术后 3 d 以 PTS 为主, 术后 7 d 血浆 PTS 分子标志物基本恢复到术前水平。②彩色多普勒超声^[17]: PTS 在超声下呈“暴风雪”征, 可有效地发现和评估 PTS, 对干预血栓形成有很好的应用价值。这是一种无创、方便、快捷的检查方法, 可重复性操作强, 但对下肢水肿严重或过度肥胖者检查的准确率较低。

1.3 发生原因 宫颈癌根治术后 LEDVT 的发生原因多且复杂, 主要包括^[18-19]: ①肿瘤细胞自身产生促凝物质, 激活凝血酶原和纤维蛋白原, 使凝血-抗凝-纤溶系统失衡, 导致血液高凝; ②肿瘤和 (或) 手术激活血小板, 导致数量增加, 黏附和聚集增强, 促进止血反应; ③患者麻醉后下肢肌肉处于松弛状态, 周围静脉扩张, 导致静脉丛瘀血、血流缓慢; ④手术过程中制动时双下肢摆放的位置不恰当, 加之手术时间长、术后连续卧床, 下肢静脉失去肌泵挤压作用, 使静脉长时间受压, 导致静脉血流不畅、静脉壁受损; ⑤手术刺激直接损伤血管及血管周围组织, 释放大量的组织因子, 进入血液循环激活凝血酶原, 使纤溶酶原水平降低, 从而激活凝血系统; ⑥术中行广泛性子官切除及盆腔淋巴结切除术, 手术范围较大, 容易损伤血管壁, 破坏血管内皮细胞, 暴露内皮下胶原等成分, 促进血小板和凝血因子活化, 激活凝血系统; ⑦为充分进行肠道准备, 术前需禁食和清洁灌肠, 加之术中失血, 术后续限饮食等, 可能因体液不足引起机体脱水, 使血容量不足、下腔静脉回流受阻, 导致血液浓缩、淤滞, 造成血液呈 PTS。

1.4 危险因素 宫颈癌根治术后 LEDVT 的危险因素并不是单一的, 主要包括^[20-23]: ①患者相关因素, 如年龄、体质指数、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟、妊娠/产后、克罗恩病、肾病综合征、血液系统疾病、心肺功能不全、感染、下肢静脉栓塞史、下肢静脉曲张等; ②肿瘤相关因素, 如肿瘤部位、临床分期、组织学类型等; ③治疗相关因素, 如手术 (手术方式、手术时间、麻醉持续时间、中心静脉插管、术中肢体制动、术中出血量、术后连续卧床时间)、输血、辅助放/化疗、使用止血药或激素等。以上因素可能增加血栓形成的风险。

2 宫颈癌根治术后 LEDVT 的预防

在宫颈癌患者围术期进行 VTE 的评估和管理对预防宫颈癌根治术后 VTE 的发生是有效的, VTE

的预防实际上也就是 DVT 的预防^[24]。结合宫颈癌根治术后 LEDVT 发生的病理生理学特征、原因及危险因素,识别高危患者和预测 PTS,综合评估患者发生 LEDVT 的风险,以便对患者采取有针对性、个体化的预防措施。

2.1 风险评估 目前,尚缺乏对宫颈癌根治术后 LEDVT 风险预测的专用评估工具,临床上应用较广泛的评估模型有 Caprini 量表^[25]、Wells 量表^[26]和 Autar 量表^[27]等,以上量表各有特点,其敏感性及特异性均有待进一步研究。其中, Autar 评估量表是 DVT 风险评估的标准化评估模型,较全面地涵盖了多种危险因素,包括年龄、体质指数、活动情况、高危疾病、创伤、手术、特殊危险因素 7 个指标,评估危险进行分层管理。Autar 评估量表对大型、危重手术后 DVT 发生风险的预测具有很强的作用,尤其建议妇科恶性肿瘤根治术后首选 Autar 评估量表^[28]。评估发生风险后根据危险度采取相应的预防措施:①低危患者(Autar 评分 ≤ 10 分),建议尽早下床活动和(或)机械预防;②中危患者(Autar 评分 11~14 分),建议尽早下床活动,使用机械预防和(或)药物预防;③高危患者(Autar 评分 ≥ 15 分),建议尽早下床活动,推荐使用药物预防联合机械预防。

2.2 预防措施 为了预防宫颈癌根治术后患者发生 LEDVT,入院后医务人员即向患者及家属作 LEDVT 的健康宣教,在手术前、手术过程中及手术后医护人员、患者及家属需充分避免增加血栓发生的事件,必要时采取药物和(或)机械预防,以避免术后发生 LEDVT。大多数住院的癌症患者在住院期间需要进行血栓预防^[29]。

2.2.1 一般预防 宫颈癌患者在围术期需警惕以下注意事项^[30-32]:①改善患者的日常生活方式,如戒烟戒酒、控制血糖/血压/血脂、适当运动等,增强体质,有助于保持血管弹性及促进血液循环。②进行饮食指导,鼓励患者多饮水,多食维生素丰富的蔬菜、水果(如蘑菇、木耳、苹果等),这些食物含大量的吡嗪,有助于血液稀释,改变血液黏稠度;饮食以高纤维易消化食物为主,帮助患者顺利排便。③术中正确摆放双下肢的位置,可在足跟部垫一软枕,使腓肠肌处离开床面,尽量避免腓肠肌受压或缩短腓肠肌受压时间,减少下肢静脉受压,促进下肢静脉血液回流。④手术操作尽量轻柔、精细,减少组织、

血管损伤,减少出血,尽量减少或避免使用止血药物。⑤禁食、肠道准备及术后限饮限食期间,注意观察尿量及尿液颜色,及时补充液体($\geq 2\ 500\ \text{mL/d}$),防止机体脱水、血容量不足,造成血液浓缩。⑥对合并贫血或术中出血多的患者,建议输新鲜血或成分输血,缓解血液浓缩,避免血液的黏稠度增加。⑦术后 6 h 可进流质饮食,排气后可进半流质饮食,排便后可恢复普通饮食。

2.2.2 护理预防 护理措施在预防工作中起重要作用,不仅可以达到预防效果,还可以节省医疗成本及治疗费用。主要护理措施包括^[31,33]:①尽量选择上肢静脉穿刺,避免在下肢静脉穿刺或在同一静脉反复穿刺,不同的药物、血液制品选择不同的输液速度,严格控制输液时间,防止输液时间过长导致血管损伤;②术后保持大、小便通畅,控制腹带松紧度适宜,尽量避免排便用力、尿潴留或腹带过紧,引起腹压增加而阻碍下肢静脉血回流;③术前训练患者深呼吸、有效咳嗽、床上翻身、用力蹬床、腓肠肌挤压、膝关节屈伸、踝关节踝泵运动等,术后 6 h 即可协助患者进行相关锻炼,以促进下肢静脉血回流,减少静脉血瘀滞,并视病情轻重鼓励患者尽早下床活动。④坚持手术 24 h 后每日温热水泡脚 15 min,促进下肢静脉血液循环。

2.2.3 药物预防 对于宫颈癌患者,若无抗凝治疗禁忌证应积极给予预防性抗凝治疗,临床上常用的抗凝药物有低分子肝素、普通肝素、维生素 K 拮抗剂(如华法林)、Xa 因子抑制剂(如利伐沙班、磺达肝癸钠)等。药物预防的方案有多种,但国际临床指南均建议预防性抗凝治疗优先选择低分子肝素或普通肝素,其中低分子肝素具有良好的疗效和安全性,推荐作为首选药物。除此之外,低分子肝素的临床应用最为广泛,疗效最为确切^[34]。有研究表明,低分子肝素对妇科肿瘤手术后 DVT 的预防效果明显优于利伐沙班,且药物不良反应少、安全性高,因此,在妇科肿瘤患者术后可广泛地应用低分子肝素预防 DVT^[35]。但使用肝素抗凝治疗存在出血风险,应用前需要评估出血风险,注意把握用药时机。相关文献报道,术前使用肝素预防性抗凝治疗是安全可行的^[19]。大多数指南建议在术前 12 h 开始使用,并给予最高预防剂量持续 7~10 d,癌症患者延长至术后 4 周^[20,29,36-37]。但由于肝素在医院外使用

不便,可能会造成治疗过程不足,建议住院患者使用。若术前评估无 DVT 高危因素,对阿司匹林无禁忌可选为预防性抗凝剂。Xa 因子抑制剂能有效控制 DVT 的发生和发展,但会增加出血风险,应慎用^[34]。

2.2.4 机械预防 使用机械预防不增加出血风险,且与药物联用时还可提高预防效果。主要机械措施包括^[20,32,38]:①弹力袜,根据长度套于脚踝至膝盖或脚踝至大腿,脚踝水平的压力建议在 18~23 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。过膝弹力袜优于膝下弹力袜,可用于预防无症状及下肢远端 DVT,但对下肢近端效果尚不明确。与未采取防护措施的患者相比,使用弹力袜能有效降低 DVT 的发生风险,如与其他预防措施联用效果更佳^[39]。②间歇性充气压力泵,是利用间歇气压装置来模拟肌肉运动中收缩和舒张,对下肢近端和远端 DVT 均有预防效果,建议每天使用时间至少保证 18 h。③足底静脉泵,是一种模仿生理性足泵原理的器械,通过输送脉冲压力气体冲击足底,对下肢施加压力挤压肌肉,产生被动舒缩运动,能够提高静脉血液回流速度,加速血液循环,避免血液瘀滞,但对肢体反应迟钝者应慎用^[40]。单纯的机械预防并不能完全代替药物预防,机械预防应在患者手术前开始使用,直到术后恢复自主活动^[32]。临床上,一般不推荐单独采取机械预防,建议有抗凝禁忌者使用。综合分析,宫颈癌根治术后需联合预防时,建议使用机械预防联合低分子肝素预防性治疗^[30]。多数 VTE 风险患者,如同时存在较高的大出血风险或出血并发症,推荐使用机械预防;如期间出血风险降低,则改为药物预防和(或)机械预防,疗程至术后 7~14 d,对于合并恶性肿瘤的手术患者,建议延长治疗时间^[23,32,38]。

3 展望

LEDVT 形成将导致与宫颈癌相关的治疗停止或延后,明显影响患者的治疗、预后及生活质量。因此,临床上需引起充分重视,做好筛查及预防工作。宫颈癌根治术后 LEDVT 形成是多因素共同作用的结果,建议在围术期对宫颈癌患者进行 DVT 筛查,提前发现 PTS 及识别高危患者,评估患者发生 LEDVT 的风险,及时采取安全、有效的措施来预防血栓形成。目前,尚缺乏宫颈癌根治术后 LEDVT 的专用评估工具及标准预防方案,有待临床大样本、多中心的

研究及指导,以期确定出专用评估工具及最佳的预防策略,防止或减少 LEDVT 的发生,提高宫颈癌患者的治疗效果、生活质量及生存率。

参考文献

- [1] Donnellan E, Kevane B, Bird BR, *et al.* Cancer and venous thromboembolic disease: From molecular mechanisms to clinical management[J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(3):134-143.
- [2] Walker AJ, Card TR, West J, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer: A cohort study using linked United Kingdom databases [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6):1404-1413.
- [3] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1):56-70.
- [4] Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: An overview [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2014, 8:129-137.
- [5] Farge D, Bounameaux H, Brenner B, *et al.* International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10):e452-466.
- [6] Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9828):1835-1846.
- [7] 刘玉珍,张震宇,郭淑丽,等. 妇科盆腔手术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(2):107-110.
- [8] Agnelli G, Verso M, Mandalà M, *et al.* A prospective study on survival in cancer patients with and without venous thromboembolism[J]. *Intern Emerg Med*, 2014, 9(5):559-567.
- [9] 沙吉旦·阿不都热衣木,张洪亮,热娜古丽·艾则孜,等. 恶性肿瘤患者血栓前状态分子标志物的变化[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2007, 32(6):973-977.
- [10] Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2015, 135 Suppl 1:S8-11.
- [11] Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis[J]. *J Cardiol*, 2018, 72(2):89-93.
- [12] Lee EC, Cameron SJ. Cancer and Thrombotic Risk: The Platelet Paradigm[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4:67.
- [13] Rubio-Jurado B, Balderas-Peña LM, García-Luna EE, *et al.* Obesity, Thrombotic Risk, and Inflammation in Cancer[J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 85:71-89.
- [14] Nomura S, Niki M, Nisizawa T, *et al.* Microparticles as biomarkers of blood coagulation in cancer [J]. *Biomark Cancer*, 2015, 7:51-56.
- [15] Sun YH, Cui L, Chen J, *et al.* Analysis of Relationships Between Prethrombotic States and Cervical Cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(14):6163-6166.
- [16] 叶玲丽,夏淑琦,张德亭,等. 血栓前状态分子标志物在手术患者围术期的动态变化及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16(5):1177-1180.

- [17] 李敏,金辉,王友礼,等. 彩色多普勒超声在患者血栓前状态检查中的价值[J]. 中华医学杂志,2013,93(21):1607-1610.
- [18] 荆朝侠. 间歇性充气压力泵预防妇科恶性肿瘤术后下肢深静脉血栓的效果观察[J]. 陕西医学杂志,2014,43(10):1336-1338.
- [19] Tian B, Song C, Li H, *et al.* The significance of perioperative coagulation and fibrinolysis related parameters after lung surgery for predicting venous thromboembolism: A prospective, single center study[J]. *J Thorac Dis*,2018,10(4):2223-2230.
- [20] 刘凤林,张太平. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. 中国实用外科杂志,2016,36(5):469-474.
- [21] Qu H, Li Z, Zhai Z, *et al.* Predicting of venous thromboembolism for patients undergoing gynecological surgery[J]. *Medicine(Baltimore)*,2015,94(39):e1653.
- [22] Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management[J]. *Thromb Haemost*,2017,117(2):219-230.
- [23] 郎景和,王辰,瞿红,等. 妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(10):649-653.
- [24] Satoh T, Matsumoto K, Tanaka YO, *et al.* Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment[J]. *Thromb Res*,2013,131(4):e127-132.
- [25] Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism[J]. *Am J Surg*,2010,199 1 Suppl:S3-10.
- [26] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, *et al.* Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the Simpli RED D-dimer[J]. *Thromb Haemost*,2000,83(3):416-420.
- [27] Autar R. Nursing assessment of clients at risk of deep vein thrombosis (DVT): the Autar DVT scale[J]. *J Adv Nurs*,1996,23(4):763-770.
- [28] 戴诚,王东红. 妇科手术后发生静脉血栓风险评估工具的研究进展[J]. 中国医药导报,2016,13(33):60-63.
- [29] Lyman GH, Bohlke K, Falanga A, *et al.* Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Oncol Pract*,2015,11(3):e442-444.
- [30] 黄静,李力. 妇科恶性肿瘤相关的静脉血栓栓塞的研究进展[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(2):151-153.
- [31] 朴丽,于秀丽,林佳楠,等. 风险评估及分级干预预防妇科术后血栓性疾病的效果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(27):4631-4633.
- [32] 瞿红,张震宇. 妇科围手术期静脉血栓栓塞症的预防[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(7):717-720.
- [33] 高平. 优质护理用于预防宫颈癌术后并发下肢深静脉血栓的作用[J]. 血栓与止血学,2018,24(1):119-121.
- [34] Xu W, Zhang T, Yang Z, *et al.* Effect of different types of anticoagulants in the prevention of venous thrombosis in the operation of knee joint bone operation[J]. *Pak J Pharm Sci*,2018,31(Special):1093-1097.
- [35] 舒颖,南芳芳. 不同抗凝药物对妇科肿瘤术后深静脉血栓预防作用的临床对比研究[J]. 中国性科学,2017,26(3):42-45.
- [36] Deng HY, Shi CL, Li G, *et al.* The safety profile of preoperative administration of heparin for thromboprophylaxis in Chinese patients intended for thoracoscopic major thoracic surgery: A pilot randomized controlled study [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9: 1065-1072.
- [37] Khorana AA, Streiff MB, Farge D, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: A consensus statement of major guidelines panels and call to action [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 4919-4926.
- [38] 李积凤,杨媛华.《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》——关于静脉血栓栓塞症预防的推荐意见[J]. 中国医刊,2018,53(10):1078-1082.
- [39] Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, *et al.* Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*,2014(12):CD001484.
- [40] 郑捷,胡艳艳,王琦,等. 利伐沙班联合足底静脉泵预防下肢骨折术后深静脉血栓的效果观察[J]. 广西中医药大学学报,2017,20(4):39-41.

收稿日期:2018-11-19 修回日期:2018-12-03 编辑:伊姆

(上接第 290 页)

- [46] Ng CC, Yew PY, Pua SM, *et al.* A genome-wide association study identifies ITGA9 conferring risk of nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Hum Genet*,2009,54(7):392-397.
- [47] 李霞,陈晓平,张玉,等. 鼻咽癌与 EB 病毒相关性研究[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科学,2018,42(1):12-15.
- [48] Xiao H, Liu W, Zhao Z, *et al.* Single nucleotide polymorphism rs2274084 of gap junction protein beta 2 gene among Epstein-Barr virus-associated tumors[J]. *Cancer Biomark*,2018,21(3):499-504.
- [49] Cui Q, Feng FT, Xu M, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma risk prediction via salivary detection of host and Epstein-Barr virus genetic variants[J]. *Oncotarget*,2017,8(56):95066-95074.

收稿日期:2018-07-07 修回日期:2018-11-07 编辑:李瑾