

# 利伐沙班联合机械预防在恶性肿瘤 Khorana 评分高危静脉血栓栓塞症患者一级预防中的应用价值

刘群, 李心忠, 杜文凯, 王先珍

(淮北市人民医院肿瘤内科, 安徽 淮北 235046)

**【摘要】目的:** 探讨利伐沙班联合机械预防在恶性肿瘤 Khorana 评分高危静脉血栓栓塞症(VTE)患者一级预防中的应用价值。**方法:** 选取 128 例恶性肿瘤 Khorana 评分 $\geq 2$  的高 VTE 风险患者为研究对象, 按照干预方案不同分为三组, 联合预防组( $n=42$ , 利伐沙班+机械预防)、利伐沙班组( $n=43$ , 利伐沙班)、机械预防组( $n=43$ , 机械预防), 干预时间均为 6 个月。比较各组患者 VTE 发生率、股浅静脉内径(FSV)、腘静脉内径(POPV)、峰值流速(PV)、平均流速(MV)、血浆黏度、全血高切黏度、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、D 二聚体(D-D)、6-酮-前列腺素  $F_{1\alpha}$  (6-K-PGF $_{1\alpha}$ )、内皮素 1(ET-1)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)及出血事件发生率。**结果:** 干预 6 个月后, 联合预防组、利伐沙班组 VTE 发生率均低于机械预防组( $P<0.05$ )。干预后, 联合预防组下肢静脉 FSV、POPV 值均小于利伐沙班组及机械预防组( $P<0.05$ ); 联合预防组 PV、MV 水平均高于利伐沙班组( $P<0.05$ ), 利伐沙班组高于机械预防组( $P<0.05$ ); 联合预防组与利伐沙班组血浆黏度、全血高切黏度均低于机械预防组( $P<0.05$ ), APTT、PT 时间均长于机械预防组( $P<0.05$ ), 血清 FIB、D-D 表达水平均低于机械预防组( $P<0.05$ ); 联合预防组与利伐沙班组血清 6-K-PGF $_{1\alpha}$  水平均高于机械预防组( $P<0.05$ ), ET-1、CRP、IL-6 水平均低于机械预防组( $P<0.05$ ); 联合预防组血清 CRP、IL-6 表达水平均低于利伐沙班组( $P<0.05$ ); 各组患者总出血事件发生率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** 利伐沙班联合机械预防可降低恶性肿瘤 Khorana 评分高危患者 VTE 发生风险, 能优化下肢静脉结构形态及血流动力学状态, 调控血液流变学特性、凝血功能, 减轻机体炎症反应。

**【关键词】** 恶性肿瘤; 静脉血栓栓塞症; Khorana 评分; 利伐沙班; 机械预防

**【中图分类号】** R543.6; R969.3 **【文献标志码】** A

## Application value of rivaroxaban combined with mechanical prophylaxis in primary prevention of venous thromboembolism in malignant tumor patients with high khorana score

LIU Qun, LI Xin-zhong, DU Wen-kai, WANG Xian-zhen

(Department of Oncology, Huaibei People's Hospital, Huaibei 235046, Anhui, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the application value of rivaroxaban combined with mechanical prophylaxis in primary prevention of venous thromboembolism (VTE) in malignant tumor patients with high Khorana score. **Methods:** 128 patients with malignant tumors and a high risk of VTE (Khorana score  $\geq 2$ ) were selected and divided into three groups according to the intervention plan, namely the combined prevention group ( $n=42$ , rivaroxaban+mechanical prophylaxis), the rivaroxaban group ( $n=43$ , rivaroxaban), and the mechanical prophylaxis group ( $n=43$ , mechanical prophylaxis), with an intervention period of 6 months. The incidence of VTE, femoral superficial vein diameter (FSV), popliteal vein diameter (POPV), peak velocity (PV), average velocity (MV), plasma viscosity, whole blood high shear viscosity, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), 6-keto-prostaglandin  $F_{1\alpha}$  (6-K-PGF $_{1\alpha}$ ), endothelin-1 (ET-1), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and the incidence of bleeding events were compared among the three groups. **Results:** After 6 months of intervention, the incidence of VTE in both the combined prevention group and the rivaroxaban group was lower than that in the mechanical prophylaxis group ( $P<0.05$ ). After the intervention, the FSV and POPV values of the lower extremity veins in the combined prevention group were smaller than those in the rivaroxaban group and the mechanical prevention group ( $P<0.05$ ). The PV and MV levels in the combined prevention group were higher than those in the rivaroxaban group ( $P<0.05$ ), and the rivaroxaban group was higher than the mechanical prevention group ( $P<$

**基金项目:** 安徽省高等学校科学研究项目(2022AH051431)

**作者简介:** 刘群(1982—), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: liuqun198205@163.com

0.05)。The plasma viscosity and whole blood high shear viscosity in the combined prevention group and the rivaroxaban group were lower than those in the mechanical prevention group ( $P<0.05$ ),and the APTT and PT times were longer than those in the mechanical prevention group ( $P<0.05$ ),the serum FIB and D-D expression levels were lower than those in the mechanical prevention group ( $P<0.05$ ). The serum 6-K-PGF1 $\alpha$  levels in the combined prevention group and the rivaroxaban group were higher than those in the mechanical prevention group ( $P<0.05$ ),and the ET-1,CRP,and IL-6 levels were lower than those in the mechanical prevention group ( $P<0.05$ ),the serum CRP and IL-6 expression levels in the combined prevention group were lower than those in the rivaroxaban group ( $P<0.05$ ). There were no statistically significant difference in the incidence of total bleeding events among the three groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Rivaroxaban combined with mechanical prophylaxis can reduce the risk of VTE in malignant tumor patients with high Khorana scores,optimize the structural morphology and hemodynamic status of lower extremity veins, regulate hemorheological characteristics and coagulation function, and reduce the body's inflammatory response.

**【Key words】** Malignant tumor; Venous thromboembolism; Khorana score; Rivaroxaban; Mechanical prophylaxis

静脉血栓栓塞(venous thrombus embolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)与肺栓塞(pulmonary embolism,PE)在恶性肿瘤患者中发生率增加且与不良预后相关<sup>[1]</sup>。临床常用 Khorana 评分对肿瘤患者进行 VTE 风险评估,评分 $\geq 2$ 分者为 VTE 高危人群<sup>[2]</sup>,应优先考虑预防干预。目前 VTE 一级预防策略<sup>[3]</sup>主要为机械预防与药物预防,前者可改善下肢血流但受限于患者配合和局部作用,后者(如低分子肝素)虽有效但长期皮下注射依从性差。近年来,利伐沙班作为新型口服 Xa 因子抑制剂,因给药便捷、药代动力学稳定等优势,逐渐应用于肿瘤相关 VTE 的预防<sup>[4]</sup>。理论上,二者联合应用可能通过协同效应实现对 VTE 的管理。然而,目前针对二者联用的研究仍较少,尤其在 Khorana 高危人群中,该联合策略的有效性、安全性及适用条件尚未得到系统评估。本研究拟探讨利伐沙班联合机械预防在 Khorana 评分 $\geq 2$ 分的恶性肿瘤患者中应用于 VTE 一级预防的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2023 年 1 月至 2024 年 6 月淮北市人民医院收治的 128 例恶性肿瘤患者为研究对象,所有患者均经病理学检查确诊为恶性实体肿瘤或血液系统恶性肿瘤,且经 Khorana 评分( $\geq 2$ 分)评估为 VTE 高危患者。按照干预方案不同分为联合预防组( $n=42$ )、利伐沙班组( $n=43$ )及机械预防组( $n=43$ )。纳入标准:(1)经确诊为恶性肿瘤;(2)Khorana 评分 $\geq 2$ 分;(3)预计生存期 $\geq 3$ 个月;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分 $\leq 2$ ;(5)入组前 1 个月内未施行溶栓、抗凝或抗血小板等治疗。排除标准:(1)凝血功能异常,活动性出血或既往有严重出血史;(2)6 个月内发生脑血管意外,或曾有颅内手

术史;(3)高血压控制不良(收缩压 $>180$  mmHg 或舒张压 $>100$  mmHg);(4)合并心房颤动等心脏疾病;(5)重度肝或肾功能不全。本研究经医院伦理委员会批准通过,患者及家属知情同意。各组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

### 1.2 方法

所有入组患者在接受常规抗肿瘤治疗(包括化疗、靶向或免疫治疗)的基础上,分别给予以下干预措施。机械预防组:接受间歇充气加压装置(inter-mittent pneumatic compression,IPC),应用下肢梯度加压系统,配套足踝-小腿-大腿一体式套筒。压力参数分别设置为:足踝部位(40~45 mmHg),小腿处 30~35 mmHg,大腿部位 20~25 mmHg;充气与放气周期为每 60 s 完成一次循环,持续使用设备,每日总使用时间不低于 6 h。利伐沙班干预组:予利伐沙班(Bayer Pharma AG,H20140132,10 mg $\times$ 5 片),10 mg/次,口服给药,1 次/d。给药始于抗肿瘤治疗周期启动当日或次日,每日固定时间服用,建议随餐以提升生物利用度。每治疗周期前复查肌酐清除率(creatinine clearance,CrCl)。若患者 CrCl 降至 15~30 mL/min,因利伐沙班暴露量可能升高,经研究者评估出血风险后,可考虑将剂量调整或暂停用药;若 CrCl 低于 15 mL/min,则禁止使用。联合预防组:同时实施利伐沙班药物预防与 IPC 机械预防的双重策略,其中 IPC 机械预防方案同机械预防组,利伐沙班给药方案与利伐沙班组一致。预防疗程应覆盖整个血栓高风险阶段,即当前抗肿瘤治疗周期及后续至少一个周期,或持续至 Khorana 评分下降至中低危( $<2$ 分),总疗程 6 个月。若发生终止事件(如确诊 VTE、临床显著出血事件、患者死亡或研究者判断需退出),则立即中止预防措施。

表 1 各组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

| 组别              | 性别        |           | 年龄(岁)      | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 基础疾病      |          |          | 原发肿瘤      |          |           |          |
|-----------------|-----------|-----------|------------|-----------------------------|-----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
|                 | 男         | 女         |            |                             | 高血压       | 糖尿病      | 冠心病      | 消化道肿瘤     | 肺癌       | 妇科肿瘤      | 其他       |
| 联合预防组( $n=42$ ) | 24(57.14) | 18(42.86) | 60.38±8.15 | 21.59±4.06                  | 13(30.95) | 5(11.90) | 7(16.67) | 18(42.86) | 7(16.67) | 10(23.81) | 7(16.67) |
| 利伐沙班组( $n=43$ ) | 23(53.49) | 20(46.51) | 61.49±7.46 | 21.80±3.17                  | 15(34.88) | 6(13.95) | 6(13.95) | 19(44.19) | 8(18.60) | 9(20.93)  | 7(16.28) |
| 机械预防组( $n=43$ ) | 22(51.16) | 21(48.84) | 62.42±7.65 | 22.12±3.88                  | 17(39.53) | 6(13.95) | 7(16.28) | 21(48.84) | 7(16.28) | 10(23.26) | 5(11.63) |
| $\chi^2/F$ 值    | 0.310     |           | 0.736      | 0.2198                      | 0.689     | 0.103    | 0.140    | 0.805     |          |           |          |
| $P$ 值           | 0.856     |           | 0.481      | 0.804                       | 0.709     | 0.950    | 0.933    | 0.992     |          |           |          |

1.3 观察指标

(1)VTE 发生情况:包括 DVT 与 PE,DVT 通过下肢血管彩色多普勒超声诊断,标准为静脉腔内探及实性回声且血流信号中断;PE 通过肺动脉 CT 血管成像诊断,标准为肺动脉内出现充盈缺损。记录 6 个月干预期内所有新发 DVT 和 PE 事件(若同时发生,计为 1 例 VTE),并计算总发生率=发生例数/总例数 $\times 100\%$ 。根据临床表现,将其分为有症状型(如伴下肢肿胀、胸闷等)与无症状型(仅影像学阳性)。(2)下肢静脉指标与股总静脉血流动力学指标:于干预前及干预 6 个月后,采用高频彩色多普勒超声设备分别测量患者股浅静脉内径(femoral superficial vein internal diameter,FSV)与腘静脉(popliteal vein,POPV)内径,并对股总静脉的血流动力学参数进行检测,主要包括:峰值流速(PV)、平均流速(MV)。(3)实验室检测:分别于干预前及干预 6 个月后,采集患者外周静脉血 5 mL。使用枸橼酸钠抗凝管采集 3 mL,其中 1 mL 全血用于锥板式黏度计测定血液流变学指标血浆黏度与全血高切黏度;剩余 2 mL 经离心(3 000 r/min,10 min)后,取血浆在全自动凝血分析仪上测定凝血功能指标活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)及 D-二聚体(D-D)。另使用普通促凝管采集 2 mL 血液,室温静置后离心(3 000 r/min,15 min)获取血清,采用酶联免疫吸附法测定血管内皮功能及炎症指标 6-酮-前列腺素  $F_{1\alpha}$ (6-keto-prostaglandin  $F_{1\alpha}$ ,6-K-PGF $_{1\alpha}$ )、内皮素 1(endothelin-1,ET-1),以及 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)水平。(5)出血事件发生率:依据国际血栓与止血学会制定的出血分级标准<sup>[5]</sup>,包括大出血、临床相关非大出血、轻微出血,统计各分级出血发生率及总出血发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验,多组间比较采用完全随机设计方差分析,进一步两两比较采用 SNK 检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用独立样

本  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者 VTE 发生情况比较

干预 6 个月期间,联合预防组发生 1 例无症状 DVT,未发生 PE,VTE 总发生率为 2.38%(1/42);利伐沙班组发生 2 例 DVT(1 例有症状、1 例无症状,无 PE),VTE 总发生率为 4.65%(2/43);机械预防组发生 6 例 DVT(含 3 例有症状,3 例无症状)、2 例 PE(有症状),VTE 总发生率为 18.60%(8/43)。各组患者 VTE 总发生率比较,差异有统计学意义( $P=0.037$ ),联合预防组、利伐沙班组 VTE 总发生率均低于机械预防组( $P<0.05$ ),联合干预组与利伐沙班组 VTE 总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.2 各组患者下肢静脉相关测量指标比较

干预前,各组患者下肢静脉相关测量指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预 6 个月后,利伐沙班组、机械预防组 FSV、POPV 水平均较干预前增加( $P<0.05$ ),联合预防组 FSV、POPV 水平与干预前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );联合预防组下肢静脉 FSV、POPV 值均小于利伐沙班组( $P<0.05$ )和机械预防组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 各组患者下肢静脉相关测量指标比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mm}$ )

| 组别              | FSV       |                         | POPV      |                         |
|-----------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|
|                 | 干预前       | 干预后                     | 干预前       | 干预后                     |
| 联合预防组( $n=42$ ) | 9.14±1.19 | 9.06±1.05 <sup>②③</sup> | 8.15±1.01 | 8.22±0.96 <sup>②③</sup> |
| 利伐沙班组( $n=43$ ) | 9.09±1.06 | 9.61±0.93 <sup>①</sup>  | 8.11±0.97 | 8.65±0.71 <sup>①</sup>  |
| 机械预防组( $n=43$ ) | 9.03±1.20 | 9.72±1.26 <sup>①</sup>  | 8.08±1.10 | 8.83±1.02 <sup>①</sup>  |
| $F$ 值           | 0.097     | 4.465                   | 0.050     | 5.070                   |
| $P$ 值           | 0.907     | 0.013                   | 0.952     | 0.008                   |

① $P<0.05$ ,与同组干预前比较;② $P<0.05$ ,与机械预防组比较;③ $P<0.05$ ,与利伐沙班组比较。

2.3 各组患者股总静脉血流动力学指标水平比较

干预前,各组患者股总静脉血流动力学指标水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。干预 6 个月后,各组患者股总静脉血流动力学指标 PV、MV 水平均较干预前升高( $P<0.05$ );且联合预防

组均高于利伐沙班组( $P<0.05$ ),利伐沙班组均高于机械预防组( $P<0.05$ )。见表 3。

| 表 3 各组患者股总静脉血流动力学指标水平比较<br>( $\bar{x}\pm s$ ,cm/s) |            |                           |            |                           |
|----------------------------------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|
| 组别                                                 | PV         |                           | MV         |                           |
|                                                    | 干预前        | 干预后                       | 干预前        | 干预后                       |
| 联合预防组( $n=42$ )                                    | 17.44±2.58 | 22.71±2.97 <sup>①②③</sup> | 11.09±2.44 | 15.93±2.25 <sup>①②③</sup> |
| 利伐沙班组( $n=43$ )                                    | 16.86±3.14 | 19.48±2.82 <sup>①②</sup>  | 10.88±1.93 | 13.25±2.10 <sup>①②</sup>  |
| 机械预防组( $n=43$ )                                    | 17.05±2.27 | 18.21±2.05 <sup>①</sup>   | 11.14±2.05 | 12.24±1.93                |
| F 值                                                | 0.513      | 32.693                    | 0.177      | 35.071                    |
| P 值                                                | 0.600      | <0.001                    | 0.838      | <0.001                    |

① $P<0.05$ ,与同组干预前比较;② $P<0.05$ ,与机械预防组比较;③ $P<0.05$ ,与利伐沙班组比较。

### 2.4 各组患者血液流变学指标水平比较

干预前,各组患者血液流变学指标水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预 6 个月后,联合预防组与利伐沙班组血浆黏度、全血高切黏度均较干预前降低( $P<0.05$ ),且两组均低于机械预防组( $P<0.05$ );联合预防组与利伐沙班组血浆黏度、全血高切黏度比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

| 表 5 各组患者凝血功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ ) |            |                           |            |                          |           |                          |             |                         |
|------------------------------------|------------|---------------------------|------------|--------------------------|-----------|--------------------------|-------------|-------------------------|
| 组别                                 | APTT (s)   |                           | PT (s)     |                          | FIB (g/L) |                          | D-D (μg/mL) |                         |
|                                    | 干预前        | 干预后                       | 干预前        | 干预后                      | 干预前       | 干预后                      | 干预前         | 干预后                     |
| 联合预防组( $n=42$ )                    | 32.40±3.38 | 38.18±4.29 <sup>①②</sup>  | 12.77±1.05 | 15.49±1.77 <sup>①②</sup> | 4.48±0.94 | 3.52±0.77 <sup>①②③</sup> | 0.84±0.24   | 0.61±0.14 <sup>①②</sup> |
| 利伐沙班组( $n=43$ )                    | 31.18±3.04 | 37.45±3.32 <sup>①②③</sup> | 12.50±1.14 | 15.13±1.21 <sup>①②</sup> | 4.51±0.72 | 3.68±0.61 <sup>①②③</sup> | 0.82±0.19   | 0.67±0.15 <sup>①②</sup> |
| 机械预防组( $n=43$ )                    | 32.85±3.25 | 33.20±3.46                | 12.84±0.92 | 13.06±1.13               | 4.52±0.86 | 4.75±0.95                | 0.86±0.21   | 1.14±0.35               |
| F 值                                | 3.083      | 22.465                    | 1.278      | 37.730                   | 0.026     | 30.708                   | 0.055       | 65.324                  |
| P 值                                | 0.049      | <0.001                    | 0.282      | <0.001                   | 0.975     | <0.001                   | 0.946       | <0.001                  |

① $P<0.05$ ,与同组干预前比较;② $P<0.05$ ,与机械预防组比较。

### 2.6 各组患者血管内皮功能及炎性指标水平比较

干预前,各组患者血管内皮功能及炎性指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。干预 6 个月后,联合预防组与利伐沙班组血清 6-K-PGF1α 水平均较干预前升高( $P<0.05$ ),ET-1、CRP、IL-6 水平

| 表 6 各组患者血管内皮功能及炎性指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ ) |                  |                          |             |                         |           |                          |             |                          |
|-------------------------------------------|------------------|--------------------------|-------------|-------------------------|-----------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| 组别                                        | 6-K-PGF1α(pg/mL) |                          | ET-1(pg/mL) |                         | CRP(mg/L) |                          | IL-6(pg/mL) |                          |
|                                           | 干预前              | 干预后                      | 干预前         | 干预后                     | 干预前       | 干预后                      | 干预前         | 干预后                      |
| 联合预防组( $n=42$ )                           | 15.19±2.85       | 21.63±3.68 <sup>①②</sup> | 2.38±0.56   | 1.65±0.39 <sup>①②</sup> | 8.62±1.49 | 5.24±1.13 <sup>①②③</sup> | 12.56±2.26  | 8.81±1.33 <sup>①②③</sup> |
| 利伐沙班组( $n=43$ )                           | 15.03±2.39       | 20.74±3.02 <sup>①②</sup> | 2.37±0.51   | 1.74±0.28 <sup>①②</sup> | 8.72±1.30 | 6.30±1.08 <sup>①②</sup>  | 12.47±2.12  | 9.22±1.25 <sup>①②</sup>  |
| 机械预防组( $n=43$ )                           | 14.86±2.92       | 14.21±2.45               | 2.42±0.63   | 2.25±0.60               | 8.81±1.50 | 8.93±1.77                | 12.77±2.81  | 12.25±3.05               |
| F 值                                       | 0.155            | 73.712                   | 0.093       | 22.696                  | 0.187     | 82.614                   | 0.174       | 35.685                   |
| P 值                                       | 0.856            | <0.001                   | 0.911       | <0.001                  | 0.830     | <0.001                   | 0.840       | <0.001                   |

① $P<0.05$ ,与同组干预前比较;② $P<0.05$ ,与机械预防组比较;③ $P<0.05$ ,与利伐沙班组比较。

### 2.7 各组患者出血事件发生情况比较

联合预防组发生 1 例大出血事件,为胃肠道出血,经停药及对症治疗好转,所有出血事件均未导致患者死亡。各组患者总出血事件发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.825,P=0.244$ )。见表 7。

见表 4。

| 表 4 表 4 各组患者血液流变学指标水平比较<br>( $\bar{x}\pm s$ ,mPa/s) |           |                         |            |                          |
|-----------------------------------------------------|-----------|-------------------------|------------|--------------------------|
| 组别                                                  | 血浆黏度      |                         | 全血高切黏度     |                          |
|                                                     | 干预前       | 干预后                     | 干预前        | 干预后                      |
| 联合预防组( $n=42$ )                                     | 1.73±0.14 | 1.60±0.10 <sup>①②</sup> | 12.85±1.17 | 11.91±1.06 <sup>①②</sup> |
| 利伐沙班组( $n=43$ )                                     | 1.75±0.15 | 1.62±0.12 <sup>①②</sup> | 12.91±1.08 | 12.06±1.14 <sup>①②</sup> |
| 机械预防组( $n=43$ )                                     | 1.70±0.11 | 1.78±0.13 <sup>①</sup>  | 12.80±1.22 | 13.94±1.36 <sup>①</sup>  |
| F 值                                                 | 1.508     | 30.173                  | 0.097      | 38.382                   |
| P 值                                                 | 0.225     | <0.001                  | 0.907      | <0.001                   |

① $P<0.05$ ,与同组干预前比较;② $P<0.05$ ,与机械预防组比较。

### 2.5 各组患者凝血功能指标比较

干预前,各组患者凝血功能指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。干预 6 个月后,联合预防组与利伐沙班组 APTT、PT 时间均较干预前延长( $P<0.05$ ),且两组均长于机械预防组( $P<0.05$ ),血清 FIB、D-D 表达水平均较干预前降低( $P<0.05$ ),且两组均低于机械预防组( $P<0.05$ );联合预防组与利伐沙班组 APTT、PT、FIB、D-D 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 5。

均较干预前降低( $P<0.05$ );且联合预防组与利伐沙班组血清 6-K-PGF1α 水平均高于机械预防组( $P<0.05$ ),ET-1、CRP、IL-6 水平均低于机械预防组( $P<0.05$ );联合预防组血清 CRP、IL-6 表达水平均低于利伐沙班组( $P<0.05$ )。见表 6。

| 表 7 各组患者出血事件发生情况比较[ $n(\%)$ ] |         |          |          |          |
|-------------------------------|---------|----------|----------|----------|
| 组别                            | 大出血     | 临床相关非大出血 | 轻微出血     | 总出血事件    |
| 联合预防组( $n=42$ )               | 1(2.38) | 2(4.76)  | 5(11.90) | 8(19.05) |
| 利伐沙班组( $n=43$ )               | 0(0.00) | 2(4.65)  | 5(11.63) | 7(16.28) |
| 机械预防组( $n=43$ )               | 0(0.00) | 1(2.33)  | 2(4.65)  | 3(6.98)  |



### 3 讨论

肿瘤相关的系统性高凝状态及抗肿瘤治疗相互作用增加 VTE 发生风险,对 Khorana 评分高危肿瘤患者开展有效的 VTE 一级预防具有重要临床意义<sup>[6-7]</sup>。鉴于利伐沙班对凝血级联的系统性抑制与 IPC 对血流动力学及内皮功能的局部改善具有机制互补性<sup>[8-10]</sup>,本研究拟评价两者联合预防对 Khorana 评分高危恶性肿瘤患者 VTE 发生率及安全性的效果。

本研究显示,联合预防组患者 VTE 发生率低于单纯机械预防组,单纯 IPC 虽能促进静脉回流,却无法抑制肿瘤相关的系统性高凝状态;而单用利伐沙班虽能抗凝,对改善下肢血流淤滞的作用则有限。联合方案通过利伐沙班的生化抗凝与 IPC 的血流动力学作用形成了有效互补,从而从两个层面协同降低了血栓风险<sup>[11]</sup>。联合预防组 VTE 发生率虽低于利伐沙班组,但未达显著差异,提示可能需更大样本量的研究来验证联合方案的增量优势。此外,利伐沙班组与机械预防组 FSV 和 POPV 均较基线水平增加,而联合组则未呈现显著变化,且其静脉内径小于其他两组,该现象的核心机制在于肿瘤患者因长期卧床或化疗致下肢静脉回流阻力增加,静脉壁持续承受较高压力,单一利伐沙班抗凝治疗虽可改善高凝状态,却难以逆转静脉被动扩张的病理过程;而联合应用 IPC 可通过周期性的充气压迫有效减轻静脉壁压力,避免因血液滞留所引起的管腔病理性扩张,从而发挥协同保护效应。Arabi 等<sup>[12]</sup>通过超声随访发现,IPC 能有效抑制肿瘤患者下肢静脉异常扩张,使其发生风险降低约 40%。本研究结果进一步印证了 IPC 的物理性保护作用,与前述研究结果一致。此外,本研究各组干预后的股总静脉 PV 和 MV 均呈现联合预防组>利伐沙班组>机械预防组的趋势,IPC 通过模拟肌肉泵直接增强静脉回流,而利伐沙班主要降低血液黏滞度,二者联合实现了抗凝与物理增压的叠加效应,进一步抑制血栓形成。该结果与 Zou 等<sup>[13]</sup>关于 IPC 可使股静脉峰值流速提高 25%~30%的血流动力学研究结论相符。

本研究显示,干预后联合预防组、利伐沙班组全血高切黏度及血浆黏度均下降,且效果均优于单纯机械预防组。利伐沙班能够降低血浆纤维蛋白原水平并抑制红细胞聚集,进而促进血液流动状态的优

化;而 IPC 作为一种物理性防治手段,对血液黏度等内在理化特性的调节作用较为有限,因此,机械预防组中并未观察到统计学上的改变<sup>[14]</sup>。此外,本研究结果表明,联合预防组与利伐沙班组在干预后均表现出 APTT 与 PT 时间均延长,同时 D-D 及 FIB 水平也均呈明显下降趋势,其各项指标的改善程度均优于单纯机械预防组。6-K-PGF1 $\alpha$  作为血管内皮保护因子,ET-1 则反映血管损伤程度。本研究显示,联合组与利伐沙班组干预后 6-K-PGF1 $\alpha$  水平均上升,ET-1 水平均下降,且两组改善效果均优于机械预防组。利伐沙班通过抑制凝血酶生成,减轻其对血管内皮的损害。与此同时,联合预防组干预后血清 IL-6 和 CRP 水平均低于利伐沙班组与机械预防组。利伐沙班可轻度抑制核因子  $\kappa$ B 信号通路,从而在一定程度上减轻炎症反应;IPC 则通过促进血流循环、缓解局部血液淤滞,以机械方式减少炎症因子在内皮表面的聚集与相互作用<sup>[15]</sup>。本研究尚存在一定局限性,目前随访时间较短,对联合治疗策略的远期疗效与安全性尚未能充分评估。在后续研究中,将延长随访时间,全面评估其长期血栓事件、出血不良反应等。

综上,利伐沙班联合机械预防可降低恶性肿瘤 Khorana 评分高危患者 VTE 发生风险,优化下肢静脉结构形态及血流动力学状态,调控血液流变学特性、凝血功能,减轻机体炎症反应。

### 参考文献

- [1] Tan WJ, Chen L, Yang SJ, *et al.* Development and validation of a prediction model for venous thrombus embolism (VTE) in patients with colorectal cancer [J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2023, 22(15): 790—793.
- [2] 祝甜,肖珍,何秀,等. 基于 Khorana 评分构建老年肺癌患者静脉血栓栓塞症风险预测模型[J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(S1): 103—105.
- [3] Alcocer J, Ascaso M, Quintana E, *et al.* Operative management of ascending aorta thrombus and bilateral pulmonary embolism in the setting of breast cancer[J]. *Journal of Cardiac Surgery*, 2021, 36(4): 1550—1553.
- [4] Field TS, Dizonno V, Almekhlafi MA, *et al.* Study of rivaroxaban for cerebral venous thrombosis: a randomized controlled feasibility trial comparing anticoagulation with rivaroxaban to standard-of-care in symptomatic cerebral venous thrombosis [J]. *Stroke*, 2023, 54(11): 2724—2736.

(下转第 82 页)

[13] Scherrer V, Lamoureux F, Chaventre C, *et al.* Reliability of the Minto model for target-controlled infusion of remifentanyl during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. British Journal of Anaesthesia, 2022, 129(2): 163—171.

[14] Knapp C, Bhatia K, Columb M. P. 27 Haemodynamic stability of remifentanyl patient-controlled analgesia during labour in parturients with cardiac disease[J]. International Journal of Obstetric Anesthesia, 2022, 50: 20.

[15] Karunakaran KD, Kussman BD, Peng K, *et al.* Brain-based measures of nociception during general anesthesia with remifentanyl: a randomized controlled trial[J]. PLoS Medicine, 2022, 19(4): e1003965.

[16] Luo MH, Hao GW, Liu K, *et al.* Remifentanyl versus dexme-

detomidine in cardiac surgery patients with noninvasive ventilation intolerance: protocol for the REDNIVI trial[J]. Reviews in Cardiovascular Medicine, 2022, 23(3): 84.

[17] 蒋海彬. 不同剂量右美托咪定对冠心病患者非心脏手术应激及术后睡眠影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.

[18] Soontrakom T, Kamata M, Kuratani N. Use of remifentanyl in general anesthesia for neonatal non-cardiac surgery: a case series[J]. JA Clinical Reports, 2018, 4(1): 81.

[19] Chang J, Zhang W. Remifentanyl modulates the TLR4-mediated MMP-9/TIMP1 balance and NF- $\kappa$ B/STAT3 signaling in LPS-induced A549 cells[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2022, 25(2): 79.

(收稿日期: 2025—08—15                      修回日期: 2025—10—19)

(上接第 76 页)

[5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗中国专家指南(2019 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(9): 641—648.

[6] 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.

[7] 潘应强, 沈骏, 潘杰, 等. 利伐沙班抑制深静脉血栓诱导的下肢静脉血栓调节蛋白表达和中性粒细胞招募[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2025, 34(3): 227—233, 263.

[8] 谷思琪, 皮红英, 宋咪, 等. 机械预防深静脉血栓形成的机制及应用研究综述[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(12): 1326—1329.

[9] Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management [J]. Thrombosis and Haemostasis, 2017, 117(2): 219—230.

[10] Lyman GH, Carrier M, Ay C, *et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer [J]. Blood Advances, 2021, 5(4): 927—974.

[11] Coleman CI, Caroti KS, Abdelgawwad K, *et al.* Effectiveness and safety of rivaroxaban and low molecular weight heparin in

cancer-associated venous thromboembolism [J]. JACC CardioOncology, 2023, 5(2): 189—200.

[12] Arabi Y, Al-Hameed F, Burns KEA, *et al.* Statistical analysis plan for the Pneumatic CompREssion for PreVENting Venous Thromboembolism (PREVENT) trial: a study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 182.

[13] Zou ZJ, Song HX, Wang T, *et al.* The effects of common peroneal nerve electrical stimulation on lower extremity deep venous hemodynamics: a randomized, crossover and controlled study[J]. Medicine, 2024, 103(50): e40847.

[14] Linder M, Ekblom A, Brobert G, *et al.* Comparison of rivaroxaban and low molecular weight heparin in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a Swedish national population-based register study[J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2024, 57(6): 973—983.

[15] Zhang L, Wu D, Li L, *et al.* Rivaroxaban versus low molecular weight heparin for managing lower extremity deep vein thrombosis following thoracoscopic lung cancer surgery: a randomized controlled trial[J]. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2025, 20(1): 77.

(收稿日期: 2025—09—16                      修回日期: 2025—10—30)