

· 述评 ·



专家介绍: 李翔, 武汉大学中南医院脑科学研究中心首席研究员、神经外科专职教授, 博士生导师。澳大利亚昆士兰大学博士学位, 2015年在美国加州大学尔湾分校和澳大利亚昆士兰脑神经研究所接受博士后培训, 主要研究方向为表观遗传学和大脑认知科学交叉领域。主持澳大利亚国家级基金项目2项, 中国国家级基金项目1项。澳大利亚国立研究院优秀青年科学家, 国家高层次青年人才, 入选湖北省高层次青年人才计划, 武汉市“武汉英才”产业领军人才。已在*Nature Neuroscience*、*Biological Psychiatry*、*PNAS*、*Cell Reports*及*Journal of Neuroscience*等期刊上发表论文50余篇, 累积影响因子超过150, H因子18。其中2篇文献被F1000选为领域必读文章。

胶质母细胞瘤并发静脉血栓栓塞的诊疗进展

卢俊伟¹, 刘志茂², 夏劲松², 唐州², 李翔¹, 陈建²



扫描二维码
查看更多

【摘要】 恶性肿瘤患者是发生静脉血栓栓塞(VTE)的高危人群, 而VTE的发生是导致患者预后不良的重要原因。近年来, 针对恶性肿瘤合并VTE的防治国内外开展了积极的研究, 制定了相关指南来指导临床诊疗。胶质母细胞瘤是一种常见的脑肿瘤, 该病患者VTE的发病率约为其他类型肿瘤患者的2倍, 同时患者也面临着较高的颅内出血风险, 这增加了临床医生对该类患者诊疗工作的难度。目前针对胶质母细胞瘤并发VTE的诊治尚缺乏相关指南, 相关的前瞻性研究也相对较少。本文总结了近年来胶质母细胞瘤并发VTE的相关研究, 并对胶质母细胞瘤并发VTE的流行病学、诊断、危险因素、生物标志物及治疗研究进展做一综述。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 静脉血栓栓塞; 综述

【中图分类号】 R 730.264 R 619.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.321

Progress in Diagnosis and Treatment of Glioblastoma Combined with Venous Thromboembolism LU Junwei¹, LIU Zhimao², XIA Jingsong², TANG Zhou², LI Xiang¹, CHEN Jian²

1. Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Institute of Physiological Health for Pressurized Environment, China Construction Institute of Advanced Technology, Wuhan 430070, China

Corresponding author: LI Xiang, E-mail: li.xiang@whu.edu.cn; CHEN Jian, E-mail: zjsj_cj@163.com

【Abstract】 Patients with malignant tumors are at high risk of venous thromboembolism (VTE), and the occurrence of VTE is an important cause of poor patient prognosis. In recent years, active researches have been carried out at domestic and international level on the prevention and treatment of malignant tumor combined with VTE, and relevant guidelines have been formulated to guide clinical treatment. Glioblastoma is a common brain tumor, the incidence of VTE in patients is about twice as high as that of other tumors, and patients are also at high risk of intracranial hemorrhage, which makes it difficult for clinicians to treat these patients. However, there is a lack of guideline documents for glioblastoma combined with VTE at present, and there are relatively few prospective clinical studies. This article summarizes relevant research on glioblastoma combined with VTE in recent years, and provides a review of the epidemiology, diagnosis, risk factors, biomarkers, and treatment research progress of glioblastoma combined with VTE.

【Key words】 Glioblastoma; Venous thromboembolism; Review

基金项目: 中西医结合护理学术能力提升工程专项基金项目(ZXYJHHL-K-2023-M19); 武汉大学中南医院团队科研启动经费(rcyj20200301)

作者单位: 1.430071湖北省武汉市, 武汉大学中南医院神经外科 2.430070湖北省武汉市, 中国建筑先进技术研究院增压环境生理健康研究所

通信作者: 李翔, E-mail: li.xiang@whu.edu.cn 陈建, E-mail: zjsj_cj@163.com

静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 是肿瘤患者常见的并发症, 其主要包括肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 和深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT), 可严重影响患者预后^[1-2]。胶质母细胞瘤是起源于脑部胶质细胞的高级别肿瘤, 也是最常见的原发性脑部恶性肿瘤, 约占成人原发性脑肿瘤的15%^[3]。由于释放相关组织因子等原因, 胶质母细胞瘤患者全周期VTE发生风险明显高于其他肿瘤患者, 且常伴随较高的颅内出血风险^[4], 这对临床医护人员处理血栓与出血、制定最优治疗方案提出了更高的要求。本文对胶质母细胞瘤并发VTE的流行病学、诊断、危险因素、生物标志物及治疗研究进展做一综述, 以期提高临床医生对胶质母细胞瘤并发VTE的诊疗水平。

1 胶质母细胞瘤并发VTE的流行病学

胶质母细胞瘤是成年人最常见、最具有侵袭性的原发性脑肿瘤, 年发病率为3/10万^[5-6]。据统计, 我国每年新发胶质母细胞瘤患者4万~5万例, 发病高峰年龄为45~70岁, 胶质母细胞瘤患者发生VTE的风险较高, 基于不同的血栓预防措施与检测标准, 其发病率最高可达39%, 远高于其他类型肿瘤^[7-8]。VTE已成为导致肿瘤患者死亡的第二大原因, 且很多死亡患者存在未被发现的轻中度VTE^[9]。

2 胶质母细胞瘤并发VTE的诊断

磁共振成像为诊断胶质母细胞瘤较为敏感的工具, 但确诊该病还需要结合病理检查及免疫组化检查结果^[10]。VTE包括DVT和PE, 其诊断主要依靠影像学检查^[11]。未来仍需要基于高质量随机对照试验证据制定胶质母细胞瘤并发VTE的诊断标准。

3 胶质母细胞瘤并发VTE的危险因素

胶质母细胞瘤并发VTE受到多种因素的共同影响, 常难以通过单一分子和生物标志物来评估其发病风险, 其主要影响因素大致可分为个体相关危险因素和肿瘤相关危险因素。

3.1 个体相关危险因素

3.1.1 年龄 研究表明, 年龄与VTE发生相关, 年龄>60岁者常被认为有血栓高风险^[12]。分析原因为: 老年人静脉瓣出现退化, 且血管弹性逐渐减退; 老年人常合并脑血管病, 且血管自身修复能力差、血流缓慢等, 从而易发生VTE^[13]。因此, 老年胶质母细胞瘤患者应加强VTE的预防。

3.1.2 有VTE史 目前研究表明, 与首次发生VTE的患者相比, 有VTE史的患者更容易发生VTE, 此外其慢性血栓栓塞性肺动脉高压的发生风险也会明显升高^[14]。研究发现, 有VTE史的患者自身血管条件相对较差, 且其血栓易感性较高, 当合并肿瘤时, 肿瘤相关因素(如

癌细胞的侵袭等)也会加重血栓的发生风险^[15]。在临床工作中, 针对有VTE史的胶质母细胞瘤患者, 应给予足够的重视, 以降低其并发VTE的风险。

3.1.3 高血压 高血压也是胶质母细胞瘤患者发生VTE的高危因素, 主要是因为血压增高可损伤血管内皮细胞, 激活凝血机制, 引起血流动力学紊乱, 进而导致VTE的发生^[16-17]。因此, 针对胶质母细胞瘤合并高血压患者应重视血压的管理。

3.1.4 白介素与白细胞计数增多 白介素作为一种可传递信息的多效性促炎细胞因子, 与DVT的发生密切相关^[18]。研究发现, 白细胞计数增多与肿瘤患者VTE发生风险增加有关, 而单核细胞可表达促凝血蛋白组织因子, 提示单核细胞与肿瘤相关性血栓的形成有关^[19]。

3.2 肿瘤相关危险因素

3.2.1 胶质瘤分级 胶质瘤分级是评估胶质母细胞瘤患者VTE发生风险的指标之一^[20]。世界卫生组织根据组织学特征将胶质瘤分为I~IV级^[21], 其中胶质母细胞瘤属于IV级, 最具侵袭性, 该病患者VTE发生率高达30.0%, 而III级胶质瘤患者VTE发生率为9.2%, II级胶质瘤患者VTE发生率为8.2%^[20], 提示VTE发生风险随胶质瘤分级的升高而增加。

3.2.2 平足蛋白表达水平 平足蛋白是一种表达于淋巴管内皮细胞、癌细胞、癌症相关成纤维细胞和肿瘤间质细胞的糖蛋白, 其可通过结合c型凝集素受体2而诱导血小板活化。有研究发现, 平足蛋白的表达与胶质母细胞瘤患者发生VTE密切相关^[22]。平足蛋白可促进肿瘤生长和静脉血栓形成, 在小鼠卵巢癌的静脉血栓模型中, HeyA8卵巢癌细胞可释放平足蛋白阳性的微囊泡, 而敲除平足蛋白基因后HeyA8卵巢癌细胞分泌的微囊泡中平足蛋白呈阴性且VTE发生风险明显降低。另外, 平足蛋白阳性血栓中的血小板含量高于平足蛋白阴性的血栓^[23]。上述研究结果提示, 平足蛋白可能通过微囊泡进行运输并参与静脉血栓形成。

3.2.3 异枸橼酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)基因突变 IDH基因突变是胶质母细胞瘤常见的点突变, 其会使肿瘤的多种诊断特征发生改变, 也会导致患者VTE发生风险发生改变^[24]。一项纳入2 600例胶质母细胞瘤患者的Meta分析结果显示, 与IDH野生型患者相比, IDH突变型患者VTE发生风险降低[OR=0.21, 95%CI(0.09, 0.46)]^[25]。此外, 在所有级别胶质瘤患者中, IDH野生型患者和IDH突变型患者VTE累积发生率分别为26.5%和8.7%, IDH野生型患者VTE发生风险较IDH突变型患者约提高了3倍^[26]。但是IDH野生型患者与IDH突变型患者围术期凝血酶原和活化部分凝血活酶时间比较无统计学差异, 表明凝血因子功能未受到IDH基因突变的影响^[27]。有研究

对IDH基因突变与VTE发生机制做出如下解释:在IDH突变型胶质母细胞瘤中,突变体IDH1或IDH2将 α -酮戊二酸还原为D-2-羟戊二酸(D-2-hydroxyglutarate, D2HG)并消耗了还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,而D2HG可以抑制参与组蛋白与DNA去甲基化的酶的活性^[28],这导致IDH突变型胶质母细胞瘤患者体内具有更多甲基化DNA和组蛋白,从而促进胶质母细胞瘤中相关组织因子和平足蛋白相关基因的甲基化^[29],提示IDH基因突变可能促进相关基因的甲基化,从而减少相关组织因子和平足蛋白的表达,进而降低VTE发生风险。

4 胶质母细胞瘤并发VTE的生物标志物

4.1 组织因子 研究发现,组织因子的表达与VTE的发生有关,组织因子表达每增加1倍,VTE的发生风险增加1.289倍,且组织因子有可能成为预测和评估胶质母细胞瘤患者并发VTE风险的生物标志物^[30]。研究表明,组织因子及其循环载体可导致胶质母细胞瘤患者发生VTE,肿瘤细胞可释放携带组织因子的微粒进入血液循环,从而激活凝血系统^[31],而这些组织因子同时也可以促进肿瘤和宿主组织的血管内皮生长因子的表达。微囊泡是绝大部分细胞释放到细胞外的小膜封闭结构,而肿瘤细胞可释放携带组织因子或其他促凝物质的微囊泡,进而导致肿瘤相关血栓形成^[32]。研究表明,胶质母细胞瘤患者术前循环中组织因子微粒活性与VTE的发生呈正相关^[33]。当对胶质母细胞瘤进行活检或手术切除时,为了促进创口凝血,组织因子水平明显上升,这就导致机体在避免创口出血的同时也极大地增加了血栓形成的风险^[34],这可能是围术期患者VTE发生风险增加的原因之一。

4.2 D-二聚体与凝血因子Ⅷ 胶质母细胞瘤患者血浆D-二聚体水平与血栓形成之间可能存在一定联系,POSCH等^[35]研究结果显示,50例原发性胶质母细胞瘤患者存在不同程度的D-二聚体水平升高,但一部分患者并未发生VTE,其原因可能为手术等应激也会导致D-二聚体水平升高;发生VTE的患者D-二聚体水平大幅度升高,且血浆D-二聚体水平在诊断胶质母细胞瘤患者发生VTE方面具有较高的灵敏度,但其特异度相对不足,其风险预测能力也较弱。血浆凝血因子Ⅷ水平也是一个值得注意的指标,研究发现,约20%的肿瘤合并VTE患者血浆凝血因子Ⅷ水平升高,而合并血浆凝血因子Ⅷ水平升高的胶质母细胞瘤患者VTE发生风险提升了约2.1倍^[36]。

5 胶质母细胞瘤并发VTE的治疗

胶质母细胞瘤并发VTE患者的主要表现包括DVT症状(如下肢沉重感、皮温升高、静脉扩张等)和PE症状(如呼吸困难、胸痛胸闷等),其高发病率和高

死亡率引起临床关注^[37]。若出现VTE典型症状,患者需要进行药物抗凝治疗或放置下腔静脉滤器^[38]。然而,胶质母细胞瘤并发VTE的治疗方案是基于其他肿瘤并发VTE的治疗方案^[39]。根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南2020》^[40]:确诊DVT或PE不伴抗凝禁忌证的肿瘤患者应予以抗凝治疗(I级推荐,2A类证据);DVT或PE伴低血压患者还应进行溶栓治疗。其中抗凝治疗药物主要包括普通肝素、低分子肝素、直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOACs)^[41]。普通肝素由于其 $t_{1/2}$ 较短以及和鱼精蛋白结合的可逆性,主要用于出血高风险或肾功能不全的患者^[42]。目前临床实践指南推荐,低分子肝素用于肿瘤并发VTE患者的早期治疗,而口服抗凝药物如凝血因子和凝血酶抑制剂会增加出血风险,因此仅可用于出血风险不高的患者^[43]。然而胶质母细胞瘤患者常伴随较高出血风险,尚缺乏针对性的治疗指南。

针对胶质母细胞瘤并发VTE患者的抗凝治疗方案,目前尚缺乏充足的前瞻性研究,未形成统一的治疗方案。一项纳入672例胶质母细胞瘤患者的临床研究表明,低分子肝素与华法林出血风险相似,但其能更有效地降低VTE发生风险^[44]。另一项纳入584例胶质母细胞瘤患者的回顾性研究显示,8%的患者术后发生了PE,其中30%的患者接受了个体化DOACs治疗,70%的患者接受了低分子肝素治疗,且接受两种治疗方案的患者间颅内出血、血栓再形成或再栓塞发生率无统计学差异,接受DOACs治疗的患者总生存率较高^[4]。另一项回顾性研究显示,未发生VTE的胶质母细胞瘤患者1年内颅内出血发生率为13%,而发生VTE的胶质母细胞瘤患者接受低分子肝素或DOACs治疗后1年内颅内出血发生率分别为17%及9%($P=0.36$)^[45]。不同胶质母细胞瘤患者抗凝治疗后颅内出血风险存在差异的可能原因是颅内出血是一个多因素影响的病理过程,不同患者基础状态差异较大。此外,不同研究对颅内出血的诊断与严重程度判断缺乏统一的标准,同时相关研究多为回顾性研究且样本量较少,这可能导致结果存在差异。

由于胶质母细胞瘤具有高度血管化的间质细胞,故其相关颅内出血较为常见,据统计,0.5%~3.4%的胶质母细胞瘤患者以肿瘤内出血为首发症状,2%~8%的胶质母细胞瘤患者在病情进展过程中发生自发性肿瘤内出血^[46],这也干扰了患者确诊VTE后的抗凝治疗方案^[47]。

6 小结

综上所述,胶质母细胞瘤患者存在发生VTE的高危因素,在临床工作中应结合VTE的生物标志物及时做出诊断。在防治方面,口服抗凝药特别是新型口服抗凝药,是胶质母细胞瘤并发VTE患者的较优选择。同时,

近年来随着护理学与基础医学、基因组学交叉研究的开展,后期可以对胶质母细胞瘤并发VTE患者进行基因检测,以从基因层面对该病患者进行筛查。

作者贡献:卢俊伟进行文章的构思与设计,论文撰写;卢俊伟、陈建进行研究的实施与可行性分析,论文的修订;刘志茂、夏劲松进行资料收集;唐州进行资料整理;李翔、陈建负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 刘雅鑫,蒋运兰,刘芯君,等.脑卒中患者下肢深静脉血栓形成的预测因子:基于风险预测模型的Meta分析[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(6):97-101,109.DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.144.
- [2] 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会.肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015版)[J].中国肿瘤临床,2015,42(20):979-991.DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.20.015.
- [3] 徐豪,余胜男,任庆兰.多发性脑胶质母细胞瘤诊治研究进展[J].中国癌症防治杂志,2023,15(4):429-434.DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2023.04.11.
- [4] DUBINSKI D, WON S Y, VOSS M, et al.Direct oral anticoagulants vs.low-molecular-weight heparin for pulmonary embolism in patients with glioblastoma[J].Neurosurg Rev,2022,45(1):451-457.DOI:10.1007/s10143-021-01539-9.
- [5] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al.The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J].Neuro Oncol,2021,23(8):1231-1251.DOI:10.1093/neuonc/noab106.
- [6] IYENGAR V, PATELL R, ZWICKER J.Challenges in anticoagulation for patients with brain tumors[J].Best Pract Res Clin Haematol,2022,35(1):101350.DOI:10.1016/j.beha.2022.101350.
- [7] TAILLIBERT S, TAILLANDIER L, LE RHUN E.Venous thrombosis in patients with high-grade glioma[J].Curr Opin Oncol,2015,27(6):516-521.DOI:10.1097/CCO.0000000000000226.
- [8] MUSTER V, GARY T.Incidence, therapy, and bleeding risk-cancer-associated thrombosis in patients with glioblastoma[J].Cancers,2020,12(6):1354.DOI:10.3390/cancers12061354.
- [9] KHAN F, TRITSCHLER T, KAHN S R, et al.Venous thromboembolism[J].Lancet,2021,398(10294):64-77.DOI:10.1016/S0140-6736(20)32658-1.
- [10] 张卫东.胶质母细胞瘤患者预后相关因素分析[D].合肥:安徽医科大学,2022.
- [11] 刘晓涵.住院患者静脉血栓栓塞症风险评估工具的应用研究[D].上海:第二军医大学,2015.
- [12] 赵一帆,林绍泽,白雪,等.Ph-慢性骨髓增殖性肿瘤患者血栓事件危险因素的分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(6):1869-1874.DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.06.030.
- [13] 刘花,王咏梅,张莹,等.某医院静脉血栓患者的人口特点调查分析[J].中国实验诊断学,2021,25(8):1188-1191.DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2021.08.024.
- [14] 薛雅婷,安晓,夏雨,等.基于循证理论构建肿瘤病人输液港相关性血栓风险预测模型[J].护理研究,2023,37(21):3931-3936.
- [15] 徐键,李乐,黄艳丽,等.急性肺血栓栓塞后发生慢性血栓栓塞性肺动脉高压的危险因素[J].广西医学,2022,44(10):1086-1090.DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2022.10.06.
- [16] 陈孝红,王卓,马婷,等.vWF预测H型高血压患者血栓前状态的意义[J].昆明医科大学学报,2017,38(5):74-77.
- [17] 曾丽萍,陈玲香,林玲英.老年择期手术骨折患者术晨血压对下肢深静脉血栓形成的影响[J].血栓与止血学,2016,22(6):707-708.DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2016.06.036.
- [18] 姜伟光,党永康,杨柳,等.白细胞介素与深静脉血栓形成关系的研究进展[J].血管与腔内血管外科杂志,2022,8(5):573-576.DOI:10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2022.05.13.
- [19] 蒋敏瑞,龚国清.癌症相关通路和静脉血栓形成的生物标志物的关系[J].药学研究,2019,38(5):275-279.DOI:10.13506/j.cnki.jpr.2019.05.008.
- [20] DIAZ M, JO J, SMOLKIN M, et al.Risk of venous thromboembolism in grade II-IV gliomas as a function of molecular subtype[J].Neurology,2021,96(7):e1063-1069.DOI:10.1212/WNL.0000000000011414.
- [21] 龙盛荣.WNK3对替莫唑胺诱导的胶质瘤细胞自噬影响的研究[D].沈阳:中国医科大学,2019.
- [22] WANG X, LIU B, XU M Q, et al.Blocking podoplanin inhibits platelet activation and decreases cancer-associated venous thrombosis[J].Thromb Res,2021,200:72-80.DOI:10.1016/j.thromres.2021.01.008.
- [23] SASANO T, GONZALEZ-DELGADO R, MUÑOZ N M, et al.Podoplanin promotes tumor growth, platelet aggregation, and venous thrombosis in murine models of ovarian cancer[J].J Thromb Haemost,2022,20(1):104-114.DOI:10.1111/jth.15544.
- [24] UNRUH D, SCHWARZE S R, KHOURY L, et al.Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas[J].Acta Neuropathol,2016,132(6):917-930.DOI:10.1007/s00401-016-1620-7.
- [25] LOW S K, ANJUM Z, MAHMOUD A, et al.Isocitrate dehydrogenase mutation and risk of venous thromboembolism in glioma: a systematic review and meta-analysis[J].Thromb Res,2022,219:14-21.DOI:10.1016/j.thromres.2022.08.029.
- [26] OSADA Y, SAITO R, MIYATA S, et al.Association between IDH mutational status and tumor-associated epilepsy or venous thromboembolism in patients with grade II and III astrocytoma[J].Brain Tumor Pathol,2021,38(3):218-227.DOI:10.1007/s10014-021-00406-1.
- [27] WATANABE J, NATSUMEDA M, OKADA M, et al.Podoplanin expression and IDH-wildtype status predict venous thromboembolism in patients with high-grade gliomas in the early postoperative period[J].World Neurosurg,2019,128:e982-

- 988.DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.049.
- [28] DANG L, WHITE D W, GROSS S, et al.Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate [J].*Nature*, 2010, 465 (7300): 966.DOI: 10.1038/nature09132.
- [29] TAWIL N, BASSAWON R, MEEHAN B, et al.Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as procoagulant extracellular vesicles [J].*Blood Adv*, 2021, 5 (6): 1682-1694.DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002998.
- [30] 孙莹, 李相军, 于鹏跃, 等.组织因子在人胶质瘤组织中的表达水平及其临床意义 [J].*中国实验诊断学*, 2021, 25 (3): 317-321.DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.03.001.
- [31] DAVIDSON S M, BOULANGER C M, AIKAWA E, et al.Methods for the identification and characterization of extracellular vesicles in cardiovascular studies: from exosomes to microvesicles [J].*Cardiovasc Res*, 2023, 119 (1): 45-63.DOI: 10.1093/cvr/cvac031.
- [32] LACROIX R, VALLIER L, BONIFAY A, et al.Microvesicles and cancer associated thrombosis [J].*Semin Thromb Hemost*, 2019, 45 (6): 593-603.DOI: 10.1055/s-0039-1693476.
- [33] UNRUH D, MIRKOV S, WRAY B, et al.Methylation-dependent tissue factor suppression contributes to the reduced malignancy of IDH1-mutant gliomas [J].*Clin Cancer Res*, 2019, 25 (2): 747-759.DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1222.
- [34] GROVER S P, MACKMAN N.Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis [J].*Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (4): 709-725.DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309846.
- [35] POSCH F, RIEDL J, REITTER E M, et al.Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-dimer analysis: a prospective study [J].*J Thromb Haemost*, 2020, 18 (6): 1348-1356.DOI: 10.1111/jth.14774.
- [36] STREIFF M B, YE X B, KICKLER T S, et al.A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors [J].*J Neurooncol*, 2015, 124 (2): 299-305.DOI: 10.1007/s11060-015-1840-z.
- [37] 吴洲鹏, 李凤贺, 戴贻权, 等.老年人静脉血栓栓塞症防治中国专家共识 [J].*中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30 (10): 1173-1187.
- [38] LYMAN G H, KUDERER N M.Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis [J].*Thromb Res*, 2020, 191 (Suppl 1): S79-84.DOI: 10.1016/S0049-3848(20)30402-3.
- [39] ROTH P, PACE A, RHUN E L, et al.Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up [J].*Ann Oncol*, 2021, 32 (2): 171-182.DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.003.
- [40] 赫捷, 李进, 马军, 等.中国临床肿瘤学会 (CSCO) 常见恶性肿瘤诊疗指南2020 [M].北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [41] FARGE D, FRERE C, CONNORS J M, et al.2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J].*Lancet Oncol*, 2019, 20 (10): e566-581.DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
- [42] JO J, DONAHUE J, SARAI G, et al.Management of venous thromboembolism in high-grade glioma: does low molecular weight heparin increase intracranial bleeding risk? [J].*Neuro Oncol*, 2022, 24 (3): 455-464.DOI: 10.1093/neuonc/noab198.
- [43] KEY N S, KHORANA A A, KUDERER N M, et al.Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update [J].*J Clin Oncol*, 2020, 38 (5): 496-520.DOI: 10.1200/JCO.19.01461.
- [44] LEE A Y, LEVINE M N, BAKER R I, 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): 146-153.DOI: 10.1056/NEJMoa025313.
- [45] ZOCCARATO M, NARDETTO L, BASILE A M, et al.Seizures, edema, thrombosis, and hemorrhages: an update review on the medical management of gliomas [J].*Front Oncol*, 2021, 11: 617966.DOI: 10.3389/fonc.2021.617966.
- [46] KAPTEIN F H J, STALS M A M, KAPTEIJN M Y, et al.Incidence and determinants of thrombotic and bleeding complications in patients with glioblastoma [J].*J Thromb Haemost*, 2022, 20 (7): 1665-1673.DOI: 10.1111/jth.15739.

(收稿日期: 2023-06-16; 修回日期: 2023-11-15)

(本文编辑: 陈素芳)