

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.01.008

D-二聚体、纤维蛋白原和 F1+2 对卵巢癌术后并发静脉血栓栓塞的预测价值

曹梦杰¹ 张驰裕² 张斌¹ 闫国贝¹ 苏威强³

(¹河南理工大学第一附属医院检验科,焦作 454000;²河北医科大学第二医院眼科,石家庄 050000;

³河南理工大学第一附属医院血管外科,焦作 454000)

摘要 目的 探究卵巢癌术后并发静脉血栓栓塞(VTE)患者 D-二聚体、纤维蛋白原(FBG)和凝血酶原片段 1+2(F1+2)变化及临床意义。方法 回顾性分析 2021 年 1 月—2023 年 12 月我院收治的 99 例卵巢癌患者,根据是否发生 VTE 将患者分为 VTE 组和对照组(未发生 VTE 患者),分析并统计两组患者的临床数据。Spearman 相关分别分析 D-二聚体与 FBG 和 F1+2 的相关性;二元 logistics 回归分析卵巢癌术后并发 VTE 的影响因素;受试工作者(ROC)曲线分析 D-二聚体、FBG 和 F1+2 对于卵巢癌发生 VTE 的预测价值。结果 卵巢癌术后并发 VTE 组红细胞[(3.49±0.47)×10¹²/L]、血红蛋白[(106.88±15.45)g/L]低于对照组[(3.99±0.63)×10¹²/L、(119.86±18.31)g/L, P<0.05];而 D-二聚体[(3.35±1.17)mg/L]、FBG[(3.85±0.21)g/L]、F1+2[(267.44±62.18)pmol/L]均高于对照组[(0.45±0.11)mg/L、(2.90±0.14)g/L、(186.52±45.61)pmol/L, P<0.05];D-二聚体与 F1+2 呈正相关(r=0.433, P<0.05);二元 logistic 回归分析结果显示 D-二聚体(OR=2.485, 95%CI=1.428~4.322)、FBG(OR=2.376, 95%CI=1.011~5.540)和 F1+2(OR=1.015, 95%CI=1.001~1.03)为卵巢癌术后并发 VTE 的独立危险因素;D-二聚体、FBG 和 F1+2 预测卵巢癌术后并发 VTE 的曲线下面积分别为 0.896、0.689、0.841;D-二聚体联合 F1+2 的 AUC 为 0.911。结论 卵巢癌术后并发 VTE 患者的 D-二聚体、FBG 和 F1+2 水平升高,且异常升高均为 VTE 发生的独立危险因素,这些指标对 VTE 的发生均有预测价值,联合三者的预测价值更高。

关键词 D-二聚体;纤维蛋白原;凝血酶原片段 1+2;卵巢癌;静脉血栓栓塞;肺栓塞

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2025)02-043-05

Predictive value of D-dimer, fibrinogen and F1+2 for postoperative venous thromboembolism in ovarian cancer

CAO Mengjie¹, ZHANG Chiyu², ZHANG Bin¹, YAN Guobei¹, SU Weiqiang³

(¹Department of Clinical laboratory, The First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454000, China; ²Department of Ophthalmic Center, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China;

³Department of Vascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454000, China)

Abstract: Objective To explore the changes and clinical significance of D-dimer, fibrinogen (FBG) and prothrombin fragment 1+2 (F1+2) in patients with postoperative venous thromboembolism (VTE) after ovarian cancer surgery. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 99 ovarian cancer patients admitted to our hospital from January 2021 to December 2023. Patients were divided into VTE group and non-VTE group according to whether VTE occurred. Clinical data of the two groups were analyzed and counted. Spearman correlation analysis was used to assess the relationships between D-dimer and FBG and F1+2 respectively. Binary logistics regression analysis was performed to

[基金项目]焦作市科技局科技攻关项目(202223034)

[通信作者]苏威强, Email: suweiqiang0370@126.com

identify risk factors affecting VTE in ovarian cancer. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyzed the predictive value of D-dimer, FBG and F1+2 for VTE in ovarian cancer. **Results** In the DTE group, the red blood cells $[(3.49 \pm 0.47) \times 10^{12}/L]$ and hemoglobin $[106.88 \pm 15.45 \text{ g/L}]$ were lower than those in the control group $[(3.99 \pm 0.63) \times 10^{12}/L, (119.86 \pm 18.31) \text{ g/L}, P < 0.05]$; Meanwhile the D-dimer $[(3.35 \pm 1.17) \text{ mg/L}]$, FBG $[(3.85 \pm 0.21) \text{ g/L}]$, F1+2 $[(267.44 \pm 62.18) \text{ pmol/L}]$ are higher than the control group $[(0.45 \pm 0.11) \text{ mg/L}, (2.90 \pm 0.14) \text{ g/L}, (186.52 \pm 45.61) \text{ pmol/L}, P < 0.05]$; D-dimer was positively associated with F1+2, ($r = 0.433, P < 0.05$); The binary logistic regression analysis showed that D-dimer ($OR = 2.485, 95\% CI = 1.428 \sim 4.322$), FBG ($OR = 2.376, 95\% CI = 1.011 \sim 5.540$) and F1+2 ($OR = 1.015, 95\% CI = 1.001 \sim 1.03$) is an independent risk factor for concurrent VTE after ovarian cancer surgery; The area under the curve of D-dimer, FBG and F1+2 for predicting concurrent VTE after ovarian cancer surgery was 0.896, 0.689 and 0.841, respectively; The AUC of the D-dimer in combination with F1+2 was 0.911. **Conclusions** The levels of D-dimer, FBG and F1+2, and the abnormal increase are all independent risk factors for VTE. These indicators have predictive value for the occurrence of VTE, and the predictive value of combining the three is higher.

Keywords: D-dimer; Fibrinogen; F1+2; Ovarian cancer; Venous thromboembolism; Pulmonary thromboembolism

随着全球人口老龄化的日益加剧,2020 年全球新发及死亡癌症病例数分别为 1930 万例和 100 万例^[1], 而我国癌症新发和死亡病例数分别为 4568754 例和 3002899 例, 约占该年全球癌症发病和死亡总数的 23.7% 和 30.2%^[2]。卵巢癌以其较高的发病率, 难以诊断且易于复发的特点使其成为妇科恶性肿瘤的主要死亡原因之一^[3]。研究显示, 卵巢癌患者常伴有高凝状态, 导致深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary thromboembolism, PE) 在卵巢癌中发生率高达 31.5%, 是仅次于肿瘤进展的恶性肿瘤患者的第二大死亡原因^[4]。大多数卵巢癌患者的止凝血血清标志物异常, 提示凝血系统激活, 同时也促进肿瘤进展^[5]。D-二聚体是纤维蛋白溶解和纤维蛋白转换的间接标志物; 它只能在凝血酶形成和随后的交联纤维蛋白降解后产生^[6]。因此, D-二聚体的检测可作为凝血和纤溶系统激活的全局标记物, 并作为血栓形成和随后的溶栓活性的间接标记物^[7]。然而, D-二聚体作为静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 的风险指标具有局限性。目前, 纤维蛋白原 FBG、F1+2 和 D-二聚体在卵巢癌术后并发 VTE 中研究较少。本研究使用病例对照研究, 旨在探索卵巢癌并发 VTE 的影响因素, 分析患者凝血标志物激活的检验指标, 为临床评估并识别 VTE 的高危人群提供理论依据, 合理的为卵巢癌高凝状态的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在我

院首次确诊并接受手术治疗的卵巢癌患者 99 例, 其中发生 VTE 的患者 25 例, 视为 VTE 组, 未发生 VTE 的患者 74 例, 视为对照组。纳入标准: 1) 病理诊断为卵巢癌患者, 初诊并首次确诊患者; 2) 患者具备手术指征并接受手术治疗; 3) 年龄 > 18 岁; 4) VTE 组患者参照由中华医学会外科学分会血管外科学组于 2017 年公布的深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第三版)^[8], 在术后 3d 内出现肢体疼痛、肿胀现象, 经影像学诊断, 确诊 VTE; 5) 非 VTE 组排除 VTE; 6) 资料齐全; 7) 患者或家属熟知本研究, 签署知情同意书。排除标准: 1) 病理诊断为良性卵巢疾病患者; 2) 既往血栓病史; 3) 伴有糖尿病、冠心病、高血压、肝肾功能异常患者; 4) 既往有血液系统疾病或凝血功能严重障碍; 5) 缺少深静脉血栓诊断相关的影像学资料。本研究通过河南理工大学第一附属医院医学伦理委员会批准 (20230701)。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 血常规使用迈瑞血细胞分析仪检测, 检测试剂由迈瑞国际医疗有限公司提供。ALT、AST、UREA、CREA、GLU 使用贝克曼生化分析仪检测, 检测试剂由贝克曼库尔特生命科学有限公司提供。F1+2 使用奥地利 Anthos 公司的全自动酶联免疫分析仪检测, 试剂由上海酶联生物科技有限公司提供。纤维蛋白原 (FBG)、D-二聚体使用希森美康全自动血凝分析仪 CS-5100 检测, 检测试剂由希森美康医用电子 (上海) 有限公司提供。

1.2.2 检测方法 所有患者于术后次日清晨, 空腹 12h 以上, 采集肘静脉血 7mL, 分别是 EDTA-Na

抗凝血 2mL, 柠檬酸钠抗凝血 2mL, 肝素抗凝血 3mL。血常规检测使用流式法和电阻抗法。ALT、AST、UREA、CREA、GLU 采用氧化酶法。F1+2 检测采用酶联免疫法。FBG 检测采用凝固法。D-二聚体采用免疫比浊法。系统免疫炎症指数 (systemic immune inflammation index, SII), 是目前一种新的反应全身炎症状态的指标, 其计算公式为: 血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数^[9]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采取 *t* 检验, 如果为非正态分布的连续变量则采取 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较, 以 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料采用 χ^2 检验。非正态分布两连续变量的相关性用 Spearman 相关分析。发病风险的分析应用二元 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征及临床病理特征

本次研究共纳入卵巢癌发生 VTE 患者 25 例, 未发生 VTE 患者即为对照组 74 例, 其中卵巢癌发生 VTE 患者年龄、BMI、绝经情况、家族史、FIGO 分期、手术方式、淋巴结转移情况与对照组患者相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。卵巢癌术后并发 VTE 患者其中 DVT 患者 23 例, PE 患者 2 例。见表 1。

2.2 卵巢癌患者发生 VTE 风险的单因素分析

两组间红细胞数量、血红蛋白、FBG、D 二聚体及 F1+2 水平有统计学差异 ($P < 0.05$)。两组患者的年龄、BMI、绝经状况、家族史、FIGO 分期、手术方式、淋巴结转移、病理类型、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞、单核细胞、血小板、SII、AST、ALT、GLU、UREA、CREA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 D-二聚体与其他凝血标志物指标的相关分析

Spearman 相关分析发现, D-二聚体与 FBG 无相关性 ($r = 0.144, P = 0.154$); D-二聚体与 PLT 无相关性 ($r = 0.032, P = 0.754$)。D-二聚体与 F1+2 之间呈正相关 ($r = 0.433, P < 0.05$)。见图 1。

2.4 卵巢癌术后并发 VTE 的危险因素的分析

将 D-二聚体、FBG 和 F1+2 作为自变量, 是否合并血栓作为因变量进行二元 logistic 回归分析。

分析结果显示: FBG、D-二聚体及 F1+2 水平均为卵巢癌术后并发 VTE 的独立危险因素。见表 2。

表 1 卵巢癌术后并发 VTE 患者临床特征及检验结果

	VTE 组	对照组	$t/\chi^2/z$	<i>P</i>
年龄/岁	59.16±7.55	56.81±11.69	0.939	0.35
BMI/(kg/m ²)	23.9±2.39	22.73±2.70	1.923	0.057
绝经状况(n/%)			0.016	0.899
是	20/24.4	62/75.6		
否	5/29.4	12/70.6		
卵巢癌家族史(n/%)			0.437	0.509
有	3/42.9	4/57.1		
无	22/23.9	70/76.1		
FIGO 分期(n/%)			3.783	0.053
I+II	6/15	34(85)		
IV+IV	19/32.2	40(67.8)		
手术方式(n/%)			0.031	0.861
开腹手术	23/35.4	48/67.6		
腹腔镜手术	12/35.0	27/75.0		
淋巴结转移(n/%)			0.489	0.484
是	20/27.0	54/73.0		
否	5/20.0	20/80.0		
病理类型(n/%)			0.063	0.802
上皮性卵巢癌	23/24.5	71/75.5		
非上皮性卵巢癌	2/40.0	3/60.0		
白细胞计数($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	7.12±3.00	6.23±1.80	1.104	0.17
中性粒细胞计数($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	5.31±2.69	4.35±1.71	1.801	0.08
嗜酸性粒细胞计数($10^9/L, P_{50}(P_{25}, P_{75})$)	0.040(0.01, 0.085)	0.055(0.02, 0.11)	1.261	0.207
淋巴细胞($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	1.18±0.50	1.38±0.44	1.922	0.058
单核细胞($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	0.39±0.07	0.41±0.06	1.381	0.171
红细胞($10^{12}/L, \bar{x} \pm s$)	3.49±0.47	3.99±0.63	3.549	0.001
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	106.88±15.45	119.86±18.31	3.18	0.002
血小板 [$10^9/L, P_{50}(P_{25}, P_{75})$]	227(184, 267)	240(165, 352)	0.804	0.421
SII	1216.94±232.94	1174.09±156.73	1.037	0.302
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	23.88±5.98	22.65±5.42	0.775	0.341
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	19.88±7.61	19.61±5.75	0.188	0.852
GLU(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.41±0.95	5.17±0.72	1.322	0.189
UREA(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.26±1.76	4.70±1.48	1.234	0.22
CREA($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	55.34±7.23	55.44±10.52	0.045	0.964
D-二聚体(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	3.35±1.17	0.45±0.11	21.257	<0.001
FBG(g/L, $\bar{x} \pm s$)	3.85±0.21	2.90±0.14	25.636	<0.001
F1+2(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	267.44±62.18	186.52±45.61	5.985	0.001

注: FIGO 分期为 2014 年版国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期系统。

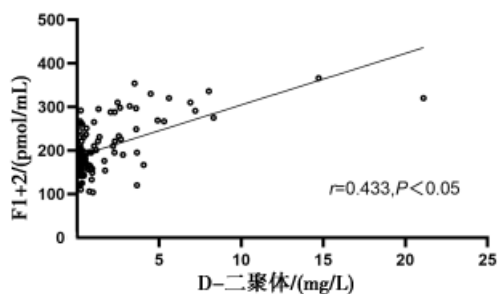


图 1 D-二聚体与 F1+2 的相关性分析

表 2 影响卵巢癌术后并发 VTE 的二元 logistic 回归分析

	β	SB	Wald χ^2	OR	95%LCI	95%UCI	P
FBG	0.862	0.434	3.945	2.376	1.011	5.540	0.047
D-二聚体	0.910	0.282	10.385	2.485	1.428	4.322	0.001
F1+2	0.015	0.007	4.379	1.015	1.001	1.03	0.036

2.5 D-二聚体、FBG 和 F1+2 对卵巢癌术后并发 VTE 的预测价值

D-二聚体、FBG 和 F1+2 对于卵巢癌术后并发 VTE 都有一定的预测价值。AUC 分别为 0.896 (95% CI: 0.815 ~ 0.977), 0.689 (95% CI: 0.554 ~ 0.824), 0.841 (95% CI: 0.741 ~ 0.943)。D-二聚体联合 F1+2 的 AUC 为 0.911 (95% CI: 0.852 ~ 0.971)。见图 2。

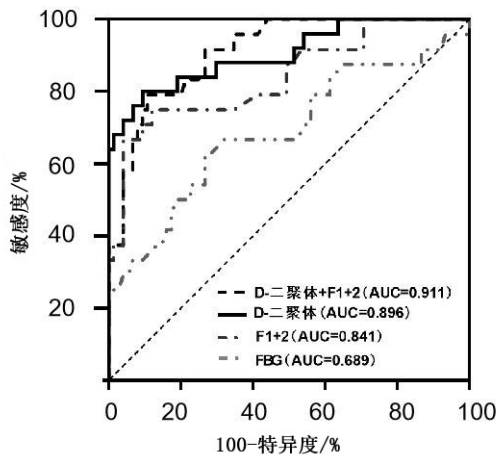


图 2 D-二聚体、FBG 和 F1+2 预测 VTE 的 ROC 曲线

3 讨论

VTE 是癌症患者的主要并发症及死亡原因之一^[10]。一项丹麦研究纳入 63196 例患者,研究表明,同时诊断为癌症和 VTE 的患者相较于未发生 VTE 癌症患者第一年生存率明显下降^[11]。肿瘤患

者往往呈现高凝状态,其中一种机制是肿瘤组织表达促凝的组织因子(tissue factor, TF),卵巢癌组织长期缺氧促进 TF 和凝血因子 VII(FVII)在其表面异常表达^[12]。卵巢肿瘤分泌的趋化因子,细胞因子、黏附分子、生长和凝血因子,导致局部凝血和内皮细胞和血小板的募集^[13-14]。既往研究用卵巢癌患者腹水中分离出来的血小板刺激卵巢癌细胞系,可上调 TF 水平和 TF 依赖的凝血激活^[14]。因此,TF 和血小板之间的相互作用可能形成一个凝血刺激反馈回路。尽管既往研究分析不同类型的癌症合并 VTE 的不同生物标志物,但是每种癌症的样本量都较少无法检测癌症类型特异性的生物标志物。因此,本研究利用评估血液高凝状态的凝血标志物:D-二聚体、FBG 和 F1+2 与卵巢癌术后并发 VTE 之间相关性进行探讨。

本研究中单因素分析显示卵巢癌术后并发 VTE 组红细胞和血红蛋白水平低于对照组,结果具有统计学意义。患者红细胞与血红蛋白的低水平可能与使用促红细胞生成素(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)有很强的相关性,血红蛋白水平低于 100g/L 的患者中,约 75% 接受了 ESAs 的治疗^[15]。小鼠红细胞比容高达 85% 时,也观察到出血趋势,这表明红细胞的血栓前作用可能通过其他机制来补偿^[16]。与本研究结果不一致的是,有研究证实红细胞比容异常高的患者,如真性红细胞增多症或服用促红细胞生成素的患者,更容易发生血栓性疾病^[17]。本研究提示卵巢癌术后并发 VTE 可能与红细胞数量、血红蛋白含量的变化有关。当患者血红蛋白水平较低时接受了 ESAs 治疗,可能进一步影响血栓形成的风险。因此,这一现象值得未来进一步研究,特别需要深入探讨红细胞、纤维蛋白(原)和血管内皮细胞之间的物理和生物相互作用。

D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物,其升高反映了促凝血因子的绝对或相对优势导致的凝血级联反应的激活。F1+2 是一种由 Xa 因子激活的酶原,是早期凝血酶激活的标志物,而 D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物。本研究相关性分析显示,F1+2 与 D-二聚体呈正相关。Ota 等^[18]发现,血浆中 F1+2 的水平与凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)、可溶性纤维蛋白和 D-二聚体相关。当 F1+2 诊断血栓形成的 cut-off 值为 300pmol/L 时,其敏感性和特异性分

别为 86.2% 和 80.6%^[18]。本研究单因素分析中发现,与对照组相比,VTE 组 D-二聚体、FBG 和 F1+2 含量升高。本研究与既往研究中纳入原发性肺癌、头颈癌、乳腺癌、肺癌患者的结果相同,血浆中 D-二聚体、FBG 和 F1+2 水平显著高于对照组^[19]。二元 logistic 回归分析证实 D-二聚体、FBG 和 F1+2 是卵巢癌术后并发 VTE 的影响因素。D-二聚体具有良好的敏感度及特异性,除此之外,对于卵巢癌术后并发 VTE 患者 F1+2 预测价值也较为良好。因此,恶性肿瘤与机体凝血障碍关系密切,D-二聚体与 F1+2 联合诊断可能具有识别癌症患者高凝状态的潜力。

本研究显示卵巢癌术后并发 VTE 的发生率为 25.2% (25/99),与既往研究结果^[4] 相比略低,这可能是由于临床对于 VTE 的筛查疏忽,以及部分 VTE 的临床表现较为隐匿,导致其发病率可能被低估。D-二聚体、FBG 和 F1+2 可以作为卵巢癌术后并发 VTE 患者发生深静脉血栓的生物学标记物。未来对这一领域的进一步探索将有助于药物靶点和生物标志物的识别,从而改善卵巢癌患者的预后,并降低 VTE 相关的死亡率。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249. DOI: 10. 3322/caac. 21660.
- [2] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7 (2): 1-13. DOI: 10. 12151/JMCM. 2021. 02-01.
- [3] 张萌,孔为民. 卵巢癌患者高凝状态的研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24 (4): 434-436. DOI: 10. 13390/j. issn. 1672-1861. 2023. 04. 028.
- [4] 成曦,孙宝兰. 卵巢癌并发静脉血栓栓塞症高危因素的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27 (5): 390-393. DOI: 10. 13283/j. cnki. xdfckjz. 2018. 05. 020.
- [5] Swier N, Versteeg HH. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression[J]. *Thromb Res*, 2017, 150: 8-18. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2016. 12. 002.
- [6] Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (7): 833-839. DOI: 10. 1002/ajh. 25482.
- [7] Olson JD. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications [J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 69: 1-46. DOI: 10. 1016/bs. acc. 2014. 12. 001.
- [8] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2017, 9 (4): 250-257. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7429. 2017. 04. 003.
- [9] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (23): 6212-6222. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-14-0442.
- [10] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (3): 632-634. DOI: 10. 1111/j. 1538-7836. 2007. 02374. x.
- [11] Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343 (25): 1846-1850. DOI: 10. 1056/NEJM200012213432504.
- [12] Koizume S, Miyagi Y. Tissue factor-factor VII complex as a key regulator of ovarian cancer phenotypes [J]. *Biomark Cancer*, 2015, 7 (Suppl 2): 1-13. DOI: 10. 4137/BIC. S29318.
- [13] Falanga A, Schieppati F, Russo D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41 (7): 756-764. DOI: 10. 1055/s-0035-1564040.
- [14] Orellana R, Kato S, Erices R, et al. Platelets enhance tissue factor protein and metastasis initiating cell markers, and act as chemoattractants increasing the migration of ovarian cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 290. DOI: 10. 1186/s12885-015-1304-z.
- [15] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis [J]. *Blood*, 2008, 111 (10): 4902-4907. DOI: 10. 1182/blood-2007-10-116327.
- [16] Shibata J, Hasegawa J, Siemens HJ, et al. Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of 0. 85: functional consequences of erythrocytosis [J]. *Blood*, 2003, 101 (11): 4416-4422. DOI: 10. 1182/blood-2002-09-2814.
- [17] Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera [J]. *Blood Rev*, 2015, 29 (4): 215-221. DOI: 10. 1016/j. blre. 2014. 12. 002.
- [18] Ota S, Wada H, Abe Y, et al. Elevated levels of prothrombin fragment 1+2 indicate high risk of thrombosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2008, 14 (3): 279-285. DOI: 10. 1177/1076029607309176.
- [19] Stoencheva SS, Popov VG, Grudeva-Popova ZG, et al. Markers of activation of coagulation in cancer patients [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2023, 124 (1): 29-35. DOI: 10. 4149/BLL_2023_004.

(收稿日期 2024-09-24)

(本文编辑:甘慧敏)