DOI:10.16016/j.2097-0927.202205168

免疫检查点抑制剂治疗晚期肺癌并发深静脉血栓的危险因素分析

陈 文[1],刘余冰雪[2],曾祥华[1],唐 颖[1],王春梅[1],王江红[1] 400030 重庆,重庆大学附属肿瘤医院:肿瘤内科[1],健康体检与肿瘤筛查中心[2]

[摘要] **目的** 分析晚期肺癌患者经免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)治疗后发生静脉血栓事件(venous thromboembolism event,VTE)的危险因素。**方法** 收集2018年6月至2021年10月在重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科接受ICIs治疗的晚期肺癌患者320例。根据彩超或电子计算机断层扫描诊断是否有深静脉血栓(deep vein thrombosis,DVT)或肺动脉栓塞(pulmonary embolism,PE)将患者分为VTE组(n=31)和非VTE组(n=289),比较两组临床资料的差异,采用二元Logistic回归分析VTE的独立危险因素。**结果** 320例患者中有31例发生VTE,VTE发生率为9.69%。单因素分析发现VTE组和非VTE组的年龄、糖尿病、Caprini评分≥5分占比、D-二聚体≥0.5 mg/L占比、IL-8水平、IL-6水平、TNF-α水平差异均具有统计学意义(P<0.05)。二元Logistic回归分析发现VTE的独立危险因素为:Caprini评分≥5分(OR=4.236,95%CI:1.754~10.231,P=0.001)、糖尿病(OR=2.801,95%CI:1.008~7.784,P=0.048)、TNF-α>12.8 pg/mL(OR=14.178,95%CI:5.588~35.973,P<0.001)。**结论** Caprini评分≥5分、糖尿病、TNF-α >12.8 pg/mL是晚期肺癌患者经ICIs治疗后发生VTE的独立危险因素。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;静脉血栓事件;危险因素;无进展生存期
[中图法分类号] R364.15;R734.2;R979.19 [文献标志码] A

Risk factors for deep venous thrombosis in patients with advanced lung cancer after treatment of immune checkpoint inhibitors

CHEN Wen[1], LIU Yubingxue[2], ZENG Xianghua[1], TANG Ying[1], WANG Chunmei[1], WANG Jianghong[1]
[1]Department of Medical Oncology, [2]Health Examination and Oncology Screening Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing,400030,China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the risk factors for venous thromboembolism event (VTE) in patients with advanced lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods** A total of 320 patients with advanced lung cancer treated with ICIs at the department of medical oncology of Chongqing University Cancer Hospital from June 2018 to October 2021 were collected and retrospectively reviewed. Deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) diagnosed by ultrasound or computed tomography from the first dose of ICIs treatment to the end of observation time. The patients were divided into VTE group (n=31) and non-VTE group (n=289), the clinical data of the two groups were compared, and independent risk factors for VTE were analyzed by binary logistic regression. **Results** The incidence of VTE was 9.69%. Univariate analysis showed that there were statistically significant differences in age, proportions of patients with diabetes mellitus, Caprini score (≥5), D-dimer(≥0.5 mg/L) and the levels of IL-8, IL-6 and TNF-α

[基金项目] 重庆市重点疾病防治技术攻关课题(2019ZX002)
[通信作者] 刘余冰雪,Email:331251902@qq.com

2097-0927/Copyright © 2022,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

between the VTE group and the non-VTE group ($P<0.05$). Binary logistic regression analysis revealed that the Caprini score ≥5 ($OR=4.236$, 95%CI: 1.754~10.231, $P=0.001$), diabetes mellitus ($OR=2.801$, 95%CI: 1.008~7.784, $P=0.048$), and TNF-α >12.8 pg/mL ($OR=14.178$, 95%CI: 5.588~35.973, $P<0.001$) were the independent risk factors for VTE. **Conclusion** Caprini score (≥5), diabetes mellitus and TNF-α (> 12.8 pg/mL) are the independent risk factors for VTE in patients with advanced lung cancer after the treatment of ICIs.

[**Key words**] immune checkpoint inhibitors; venous thromboembolism event; risk factors; progression-free survival

Supported by the Tackling Project of Prevention and Treatment Technology for Key Disease of Chongqing (2019ZX002). Corresponding author: LIU Yubingxue, E-mail: 331251902@qq.com

肺癌患者易发生静脉血栓事件(venous thromboembolism event, VTE)[1],化疗、抗血管生成药物等治疗因素会增加 VTE 的发生[2-3]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是治疗肺癌的新选择,它们通过靶向程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)或其配体(programmed cell death protein ligand 1, PD-L1)来削弱肿瘤免疫逃逸,显著改善肺癌患者的预后。目前,关于 ICIs 治疗是否增加 VTE 尚有争议。在 ICIs 获批的临床试验中,血栓形成并不是常见的不良事件,发生率≤5%[4]。在一项荟萃分析中,接受 ICIs 治疗的癌症患者的 VTE 发生率为 2.7%,与单纯化疗相比,ICIs 治疗并未增加 VTE[5]。在另一项评估 ICIs 治疗的黑色素瘤和非小细胞肺癌患者 VTE 发生率的荟萃分析中显示,ICIs 治疗相关的 VTE 不可忽视[6]。在一项纳入 1 686 例因各种恶性肿瘤接受免疫治疗的回顾性队列研究中,有 404 例(24%)患者在免疫治疗期间发生 VTE,且 VTE 与总生存期降低相关($HR=1.22$, 95%CI: 1.06~1.41, $P<0.008$)[7]。总结多项回顾性研究数据表明,ICIs 治疗相关的 VTE 发生率在 2.6%~30.3%[8]。

ICIs 联合化疗是晚期小细胞肺癌和驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌的一线治疗选择,ICIs 治疗晚期肺癌后发生 VTE 的危险因素及其对患者预后的影响尚不清楚。因此,本研究旨在分析接受 ICIs 治疗的晚期肺癌患者发生 VTE 的频率、危险因素及 VTE 对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选 2018 年 6 月至 2021 年 10 月在重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科接受 ICIs 治疗的晚期肺癌患者 403 例。纳入标准:①病理诊断为肺癌且有 1 个以上器官转移;②接受过 1 次以上的 ICIs 治疗。排除标准:①开始使用 ICIs 时或之前即存在深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)或肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE);②无评估深静脉血栓的影像学检查记录。

1.2 研究方法

ICIs 治疗相关 VTE 的定义:自第 1 剂 ICIs 治疗后,截至观察时间,由彩超或 CT 检查诊断的 DVT 或 PE。将纳入的病例分为 VTE 组($n=31$)和非 VTE 组($n=289$)。收集患者以下信息:①基线资料:年龄、性别、病理类型、合并症、吸烟史,第 1 剂 ICIs 治疗入院时的 BMI、东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、Caprini 评分、Khorana 评分;②治疗情况:免疫检查点抑制剂、免疫治疗线数、抗血管生成药物治疗史、免疫联合化疗、无进展生存时间(progression-free survival time, PFS)、免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAE)等;③实验室指标:第 1 剂 ICIs 治疗前的最后一次血常规、D-二聚体、炎症因子等。

PFS 是指在免疫治疗的第 1 个周期之前,从最近的 CT 或 PET-CT 扫描到肿瘤进展、死亡或最后随访的时间。在整个研究过程中观察器官特异性免疫相关不良事件(皮肤:皮疹和瘙痒,心脏:心肌炎,内分泌:垂体和甲状腺炎,呼吸道:肺炎),直到最后一个周期结束后至少 1 个月,按照美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准第 4 版进行评估。本研究获得重庆大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(CZLS2022125-A)。

1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism 7.0 和 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,对两组数据进行单因素组间差异比较,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频

数和百分率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用二元 Logistic 回归分析独立预测因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制 PFS 曲线,并采用 Wilcoxon 检验进行组间比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

共入选 320 例患者,年龄(58.89±8.72)岁,其中男性 260 例,女性 60 例。共发生 VTE 31 例,VTE 发生率为 9.69%,其中下肢深静脉血栓 22 例,颈内静脉血栓 5 例,肺动脉栓塞 8 例(4 例合并下肢深静脉血栓、1 例合并颈内静脉血栓),左上肢深静脉血栓 2 例(1 例合并下肢深静脉血栓)。15 例在免疫治疗开始后的 3 个月内发生,6 例在 3~6 个月发生,5 例在>6~12 个月发生,5 例在 12 个月以后发生。

2.2 单因素分析

单因素分析发现 VTE 组与非 VTE 组的年龄、糖尿病、Caprini 评分≥5 分占比、D-二聚体≥0.5 mg/L 占比、IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)水平差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组的性别、BMI、吸烟史、ECOG 评分、Khorana 评分、查尔森共病评分、肺癌病理类型、免疫治疗线数、免疫检查点抑制剂、抗血管生成药物治疗史、免疫联合化疗占比、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、淋巴细胞与中性粒细胞比值、白介素 2 受体、免疫相关不良反应发生率及免疫相关不良反应的器官分布均无统计学差异。见表 1。

表 1 两组临床资料比较[例(%),$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

指标	VTE 组(n=31)	非 VTE 组(n=289)	t/χ^2	P
男性	27(87.1)	233(80.6)	-	0.474
年龄/岁	61.84±9.36	58.57±8.61	-1.991	0.047
BMI/kg·m^{-2}	22.98±2.44	23.05±3.09	0.126	0.900
ECOG 评分			-	0.264
0~1 分	30(96.8)	287(99.3)		
≥2 分	1(3.2)	2(0.7)		
免疫治疗线数			0.610	0.435
1 线	21(67.7)	175(60.6)		
≥2 线	10(32.3)	114(39.4)		
肺癌分型			3.609	0.429
腺癌	18(58.0)	157(54.4)		
鳞癌	10(32.3)	100(34.6)		
小细胞癌	2(6.5)	27(9.3)		
淋巴上皮瘤样癌	1(3.2)	1(0.3)		
大细胞癌	0	4(1.4)		
免疫检查点抑制剂			12.026	0.081
卡瑞利珠单抗	20(64.5)	194(68.1)		
帕博利珠单抗	6(19.4)	30(10.3)		
信迪利单抗	0	27(9.3)		
度伐利尤单抗	3(9.7)	6(2.1)		
替雷利珠单抗	2(6.4)	18(6.1)		
阿替利珠单抗	0	12(4.2)		
特瑞普利单抗	0	1(0.3)		
纳武利尤单抗	0	1(0.3)		
抗血管生成药物治疗史(贝伐珠单抗/安罗替尼/阿帕替尼/恩度)	7(22.6)	57(19.7)	0.143	0.705
免疫联合化疗	29(93.5)	261(90.3)	0.345	0.557
查尔森共病评分[a]≥1 分	13(41.9)	81(28.4)	2.467	0.116

下页续表 1

续表 1

指标	VTE 组(n=31)	非 VTE 组(n=289)	t/χ^2	P
吸烟	19(61.3)	170(58.8)	0.070	0.791
Khorana 评分≥3 分	1(3.2)	22(7.6)	-	0.711
Caprini 评分≥5 分	14(45.2)	52(18.0)	12.623	<0.001
糖尿病	8(25.8)	31(10.7)	5.949	0.022
白细胞/$10^9\cdot L^{-1}$	7.31±3.24	7.12±3.17	-0.319	0.750
淋巴细胞/中性粒细胞	0.36±0.29	0.34±0.21	-0.399	0.690
血小板/$10^9\cdot L^{-1}$	229.65±83.97	250.15±107.22	1.031	0.303
血红蛋白/ $g\cdot L^{-1}$	126.23±19.30	125.07±18.24	-0.335	0.738
D-二聚体≥0.5 mg/L	21(67.7)	135(46.7)	4.955	0.020
同型半胱氨酸/$\mu mol\cdot L^{-1}$	17.20±5.52	14.46±6.71	-2.192	0.029
IL-6/ $pg\cdot mL^{-1}$	12.10(9.55,12.80)	6.14(5.37,7.79)	-4.295	<0.001
IL-8/$pg\cdot mL^{-1}$	94.00(29.00,189.00)	21.40(15.30,38.80)	-4.461	<0.001
TNF-α/ $pg\cdot mL^{-1}$	16.01±6.61	11.37±5.53	4.353	<0.001
IL-2 受体/ $U\cdot mL^{-1}$	743.87±387.22	616.27±339.72	1.960	0.051
免疫相关不良反应			3.502	0.161
无	24(77.4)	234(81.0)		
1 级不良反应	2(6.5)	35(12.1)		
≥2 级不良反应	5(16.1)	20(6.9)		
免疫相关不良反应			9.418	0.075
无	24(77.4)	234(81.0)		
肺炎	6(19.4)	14(4.8)		
甲状腺炎	1(3.2)	30(10.4)		
皮炎	0	7(2.4)		
垂体炎	0	3(1.0)		
心肌炎	0	1(0.4)		

a:查尔森共病评分标准为心肌梗死 1 分,心力衰竭 1 分,周围血管病 1 分,脑血管病 1 分,痴呆 1 分,慢性肺部疾病 1 分,结缔组织病 1 分,溃疡病 1 分,轻度肝脏疾病 1 分,糖尿病 1 分,有并发症的糖尿病 2 分,偏瘫 2 分,慢性肾病 2 分,白血病 2 分,恶性淋巴瘤 2 分,恶性肿瘤未转移 2 分,中至重度肝脏疾病 3 分,恶性肿瘤并转移 6 分,获得性免疫缺陷综合征 6 分

2.3 二元 Logistic 回归分析

将既往报道与 VTE 相关,并且在单因素分析中差异有统计学意义的变量作为二元 Logistic 回归分析的协变量,包括年龄、糖尿病、Caprini 评分≥5 分、D-二聚体≥0.5 mg/L、TNF-α,分析得到 VTE 的独立危险因素:Caprini 评分≥5 分、糖尿病和 TNF-α。将 TNF-α 转化为分类变量以适用于临床应用,采用 ROC 曲线得到 TNF-α 的最佳截断值为 12.8 pg/mL(AUC:0.766,灵敏度:0.806,1-特异度:0.211)。将 TNF-α >12.8 pg/mL 也作为二元 Logistic 回归分析的协变量,最终得到 VTE 的独立危险因素:Caprini 评分≥5 分(OR=4.236,95%CI:1.754~10.231,P=0.001)、糖尿病(OR=2.801,95%CI:1.008~7.784,P=0.048)、TNF-α >12.8 pg/mL(OR=14.178,95%CI:5.588~35.973,P<0.001)。见表 2。

表 2 二元 Logistic 回归分析

变量	B	OR	95%CI	P
Caprini 评分≥5 分	1.444	4.236	1.754~10.231	0.001
糖尿病	1.030	2.801	1.008~7.784	0.048
TNF-α >12.8 pg/mL	2.652	14.178	5.588~35.973	<0.001
常数	-4.161	0.016		

2.4 预后分析

Kaplan-Meier 分析结果显示,AE 组中位 PFS 为 212.0(95%CI:166.3~257.7)d,与非 AE 组[190.0(95%CI:167.7~212.3)d]比较差异无统计学意义(P=0.420,图 1)。单独分析 VTE 对预后的影响,发现 VTE 组的中位 PFS 为 215.0(95%CI:177.3~252.8)d,与非 VTE 组[195.0(95%CI:175.4~214.6)d]比较差异无统计学意义(P=0.726,图 2)。

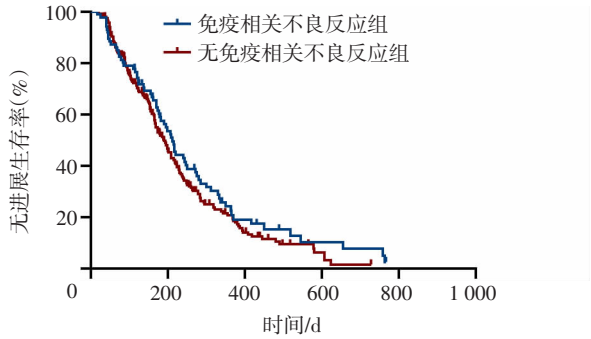


图 1 Kaplan-Meier 分析免疫相关不良反应组与无免疫相关不良反应组的无进展生存时间

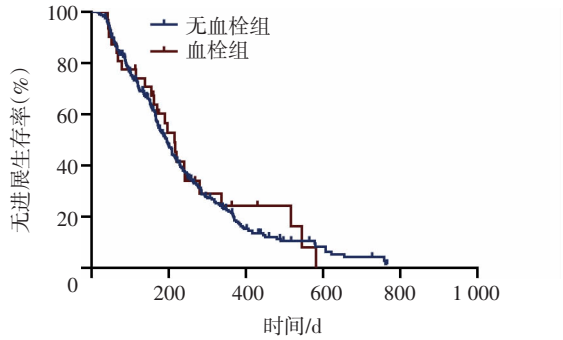


图 2 Kaplan-Meier 分析血栓组与无血栓组的无进展生存时间

3 讨论

ICIs 自应用于临床以来,已显著改善了晚期肺癌患者的预后,但其不良反应不容忽视。VTE 是一种既往未被充分认识且重要的 irAE[7]。既往研究显示,irAE 与 ICIs 治疗的疗效提高相关[9]。本研究发现,晚期肺癌患者经 ICIs 治疗后的 VTE 发生率为 9.69%,与既往研究相似[8]。有 48.4% 的 VTE 发生在 ICIs 开始治疗后的 3 个月内,且 67.7% 的 VTE 患者接受 ICIs 作为一线治疗,因此推测,在存在血栓形成风险的患者中,ICIs 可能直接增加 VTE 的发生风险。在 31 例 VTE 患者中,有 8 例(25.8%)发生肺动脉栓塞,应充分重视 ICIs 相关的 VTE 风险。

3.1 TNF-α 升高增加 VTE 的发生

ICIs 影响血栓形成的机制目前尚不清楚。一种可能的机制是活化的 T 细胞诱导组织因子(tissue factor,TF)产生增加以刺激促凝血活性[10]。TF 主要来源于单核细胞,是一种跨膜细胞表面糖蛋白,可触发外源性凝血级联反应[11],T 细胞活化会诱导 PD-L1 阳性单核细胞中 TF 的表达,因此,ICIs 激活的 T 细胞可能会在单核细胞中诱导大量 TF 产生导致凝血功能紊乱[10]。此外,阻断免疫检查点与炎症细胞因子水平升高有关,推测这种炎症激活状态可能是引发高凝状态的机制之一[12]。既往研究显示阻断 PD-L1 可促进 TNF-α 的表达[13]。本研究显示,TNF-α >12.8 pg/mL 是 VTE 的独立危险因素。也有研究报道 TNF-α 促进 VTE 发生,其机制主要是通过抑制蛋白 C 系统[14],以及通过 NF-kB 通路增加组织因子的产生[15]。

3.2 Caprini 评分≥5 分与的 VTE 发生率高

Caprini 评分是预测静脉血栓的常用风险评估模型之一,包含 39 个风险变量,Caprini 评分≥5 分与为 VTE 高风险,本研究以此为截断值,发现 Caprini 评分≥5 分是 VTE 的独立危险因素。本研究中 VTE 组的 Caprini 评分更高,可能与 VTE 组的高同型半胱氨酸血症患者占比更多有关。同型半胱氨酸是 Caprini 评分风险变量之一,是一种来源于蛋氨酸的中间体含巯基氨基酸,可以调节血凝块收缩,其水平升高与血栓风险增加有关[16]。Khorana 评分是针对门诊癌症患者开发的 VTE 风险评估模型,仅包括 5 个风险变量,如治疗前血液学结果、BMI 和癌症部位等,可简便快捷的应用。Khorana 评分≥3 分为 VTE 高风险,本研究以此为临界值,发现 VTE 组 Khorana 评分≥3 分的占比与非 VTE 组差异无统计学意义,分析其中的原因可能是本研究对象均为肺癌,且大部分为一线治疗,收集的数据也是在第 1 剂 ICIs 治疗前,而血液学指标异常多在数次化疗之后,此外,由于亚洲患者的 BMI 通常低于 35 kg/m^2,因而两组 Khorana 评分差异不显著。因此,虽然 Khorana 评分更简单,指标更客观,但其可能不适合亚洲人群。此外,在识别住院癌症患者的 VTE 风险方面,Caprini 评分优于 Khorana 评分[17]。

3.3 糖尿病增加 VTE 风险

本研究发现 VTE 组中合并糖尿病的患者显著多于非 VTE 组,进一步应用二元 Logistic 回归分析显示糖尿病是发生 VTE 的独立危险因素。糖尿病为公认的动脉血栓栓塞的危险因素,但其是否增加 VTE 的发生尚存在争议[18-19]。既往研究显示,血糖升高可增加氧化应激,进而增加凝血因子的基因转录;同时降解内皮壁的糖萼层,释放凝血因子,刺激凝血级联反应;增加参与凝血和纤维蛋白溶解的蛋白质的糖基化,将它们的活性转变为促凝血状态[20]。一项近期的荟萃分析显示 ICIs 引起高血糖发生率为 0.2%~4.9%[21],其机制是胰腺 β 细胞的自身免疫性破坏和内源性胰岛素释放的丧失[22]。鉴于 ICIs 对炎症激活以及对血糖波动的影响,推测这种叠加效应促进了糖尿病患者的

VTE 发生。因此,预防性的抗凝治疗和严格的血糖控制对这类患者可能是必要的。

3.4 VTE 与 PFS 的关系

关于 ICIs 相关性血栓对患者生存的影响,有研究显示血栓形成与生存恶化相关[7],但也有研究得出不同结论[23]。本研究采用 PFS 评估 VTE 对预后的影响,发现 VTE 组的中位 PFS 与非 VTE 组差异无统计学意义,说明发生 VTE 不影响患者的生活质量,至于是否影响总生存时间,需对后续的随访数据做进一步分析才能明确。研究报道,VTE 与 ICIs 治疗的非小细胞肺癌的 PFS 及总生存时间无关[24]。研究显示 irAE 与 ICIs 治疗的疗效提高相关[9],新的研究证据表明 VTE 也是一种 irAE[7]。本研究将 VTE 与其他器官发生的 AE 共同作为 irAE,结果发现 irAE 组与非 irAE 组的中位 PFS 差异无统计学意义。尽管多项研究显示 irAE 与 ICIs 治疗的有效率及生存时间增加相关[9,25],但这种关联并不紧密,仍存在一定争议[26],总生存时间和 PFS 仍取决于癌症类型、分期和患者特征等因素。

本研究也存在局限性。首先,这是一项单中心的回顾性研究。其次,样本量相对较小,主要是因为近 3 年来我国才广泛开展免疫治疗。第三,本研究的中期随访时间较短,大部分参与者没有达到终点,导致信息偏差。第四,没有分析动脉栓塞事件,可能低估了整体血栓发生率。第五,为了证明 ICIs 和 VTE 之间的直接相关性,设置具有相似临床特征但未接受免疫治疗的患者作为对照组是最佳的,但是由于癌症治疗的发展,真实世界中无法获得非免疫疗法治疗的对照组。

综上所述,本研究显示晚期肺癌患者经 ICIs 治疗后的 VTE 发生率为 9.69%,应充分重视 ICIs 相关的 VTE 风险,ICIs 引起 VTE 的机制目前尚不清楚,值得深入研究。Caprini 评分≥5 分、糖尿病和 TNF-α>12.8 pg/mL 是 VTE 发生的独立危险因素,对该类患者预防性抗凝治疗或许是有益的。本研究具有一定的局限性,未来需更大样本量和前瞻性研究进行验证。

参考文献:

[1] COHEN A T, KATHOLING A, RIETBROCK S, *et al*. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(1): 57-65. DOI: 10.1160/TH15-08-0686.

[2] PRANDONI P, CAMPELLO E. Venous thromboembolism in cancer patients undergoing chemotherapy: risk factors and prevention[J]. Semin Thromb Hemostasis, 2021, 47(8): 914-919. DOI: 10.1055/s-0040-1718927.

[3] TOTZECK M, MINCU R I, RASSAF T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of more than 20 000 patients[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(8): e006278. DOI: 10.1161/JAHA.117.006278.

[4] NICHETTI F, LIGORIO F, ZATTARIN E, *et al*. Is there an interplay between immune checkpoint inhibitors, thromboprophylactic treatments and thromboembolic events? mechanisms and impact in non-small cell lung cancer patients[J]. Cancers, 2019, 12(1): 67. DOI: 10.3390/cancers12010067.

[5] SOLINAS C, SABA L C, SGANZERLA P, *et al*. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Thromb Res, 2020, 196: 444-453. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.09.038.

[6] GIUSTOZZI M, BECATTINI C, ROILA F, *et al*. Vascular events with immune checkpoint inhibitors in melanoma or non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Treat Rev, 2021, 100: 102280. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102280.

[7] ROOPKUMAR J, SWAIDANI S, KIM A S, *et al*. Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy[J]. Med (N Y), 2021, 2(4): 423-434. DOI: 10.1016/j.medj.2021.02.002.

[8] ZOU X L, CHEN W Y, ZHANG G Y, *et al*. Risk factors, incidence, and prognosis of thromboembolism in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 747075. DOI: 10.3389/fphar.2021.747075.

[9] SHANKAR B, ZHANG J J, NAQASH A R, *et al*. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(12): 1952-1956. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5012.

[10] SATO R, IMAMURA K, SAKATA S, *et al*. Disorder of coagulation-fibrinolysis system: an emerging toxicity of anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies[J]. J Clin Med, 2019, 8(6): 762. DOI: 10.3390/jcm8060762.

[11] KASTHURI R S, TAUBMAN M B, MACKMAN N. Role of tissue factor in cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4834-4838. DOI: 10.1200/jco.2009.22.6324.

[12] URWYLER P, EARNSHAW I, BERMUDEZ M, *et al*. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events [J]. Clin Exp Immunol, 2020, 200(2): 141-154. DOI: 10.1111/cei.13421.

[13] LIU S H, MI J Q, LIU W G, *et al*. Blocking of checkpoint

receptor PD-L1 aggravates osteoarthritis in macrophage-dependent manner in the mice model[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33: 2058738418820760. DOI: 10.1177/2058738418820760.

[14] FERRONI P, RIONDINO S, PORTARENA I, *et al*. Association between increased tumor necrosis factor alpha levels and acquired activated protein C resistance in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(12): 1561-1567. DOI: 10.1007/s00384-012-1493-8.

[15] DE FONSEKA A M, TUSKEY A, CONAWAY M R, *et al*. Antitumor necrosis factor-α therapy is associated with reduced risk of thromboembolic events in hospitalized patients with inflammatory bowel disease[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(7): 578-583. DOI: 10.1097/mcg.0000000000000408.

[16] LITVINOV R I, PESHKOVA A D, LE MINH G, *et al*. Effects of hyperhomocysteinemia on the platelet-driven contraction of blood clots[J]. Metabolites, 2021, 11(6): 354. DOI: 10.3390/metabo11060354.

[17] HU Y H, LI X Q, ZHOU H X, *et al*. Comparison between the khorana prediction score and caprini risk assessment models for assessing the risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: a retrospective case control study[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 31(4): 454-460. DOI: 10.1093/icvts/ivaa137.

[18] HEIT J A. Epidemiology of venous thromboembolism[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(8): 464-474. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.83.

[19] GARIANI K, MAVRAKANAS T, COMBESCURE C, *et al*. Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies[J]. Eur J Intern Med, 2016, 28: 52-58. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.001.

[20] LEMKES B A, HERMANIDES J, DEVRIES J H, *et al*. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(8): 1663-1669. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x.

[21] STELMACHOWSKA-BANAŚ M, CZAJKA-ORANIEC I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review[J]. Endocr Connect, 2020, 9(10): R207-R228. DOI: 10.1530/EC-20-0342.

[22] YIM C, MANSELL K, HUSSEIN N, *et al*. Current cancer therapies and their influence on glucose control[J]. World J Diabetes, 2021, 12(7): 1010-1025. DOI: 10.4239/wjd.v12.i7.1010.

[23] GUTIERREZ-SAINZ L, MARTINEZ-MARIN V, VIÑAL D, *et al*. Incidence of venous thromboembolic events in cancer patients receiving immunotherapy: a single-institution experience[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(6): 1245-1252. DOI: 10.1007/s12094-020-02515-3.

[24] DESCHÊNES-SIMARD X, RICHARD C, GALLAND L, *et al*. Venous thrombotic events in patients treated with immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer: a retrospective multicentric cohort study[J]. Thromb Res, 2021, 205: 29-39. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.06.018.

[25] MAILLET D, CORBAUX P, STELMES J J, *et al*. Association between immune-related adverse events and long-term survival outcomes in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2020, 132: 61-70. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.017.

[26] ABDIHAMID O, OMAR A, RUGAMBWA T. Defining the correlation between immune-checkpoint inhibitors-related adverse events and clinical outcomes: a narrative review[J]. Ecancermedicalscience, 2021, 15: 1314. DOI: 10.3332/ecancer.2021.1314.

(收稿:2022-05-30;修回:2022-06-27)

(编辑 汪勤俭)