

- alence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: a cross-sectional study in 10 cities [J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1125-1130.
- [5] 《中国甲状腺疾病诊治指南》编委会. 中国甲状腺疾病诊治指南[M]. 北京:中华医学会内分泌学分会, 2008: 34.
- [6] SASAKI S, KAWAI K, HONJO Y, et al. Thyroid hormones and lipid metabolism [J]. *Nippon Rin Sho*, 2006, 64(12): 2323-2329.
- [7] TURBAN S, SEZER S, ERDEN G, et al. Plasma homocysteine concentrations and serum lipid profile as atherosclerotic risk factors in subclinical hypothyroidism [J]. *Ann Med*, 2008, 28(2): 96-100.
- [8] 孙洁敏, 沈建国. 老年亚临床甲状腺功能减退患者动脉粥样硬化相关指标测定的意义 [J]. *全科医学临床与教育*, 2009, 7(1): 347.
- [9] SAMUELS M H. Subclinical thyroid disease in the elderly [J]. *Thyroid*, 1998, 8(9): 803-813.
- [10] 林雪, 金贝贝, 方理刚, 等. 亚临床甲状腺功能减退症与血脂异常关系研究 [J]. *中国心血管杂志*, 2011, 16(3): 198-200.
- [11] IQBAL A, JORDE R, FIGENSCHAU Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Troms Study [J]. *Intern Med*, 2006, 260(1): 53-61.
- [12] SURKS M I, ORTIZ E, DANIELS G H, et al. Subclinical thyroid disease [J]. *JAMA*, 2004, 291(2): 228-238.
- [13] AMBROIS B, MASSERINI B, IORIO L, et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin resistance in euthyroid obese subjects [J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(9): 640-643.
- [14] YAMASAKI Y, KODAMA M, NISHIZAWA H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(9): 1310-1315.
- [15] ST JOHN S M, MARC R, PARESH D, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(11): 2058-2064.

(收稿日期: 2018-10-10)

• 论著 •

低分子肝素预防性抗凝治疗对晚期非小细胞肺癌预后的影响

叶知锋, 黄挺, 杨雪飞, 张志娣, 黄伶, 郭俊华

(浙江中医药大学附属广兴医院 杭州市中医院肿瘤科, 杭州 310007)

【摘要】 **目的** 观察低分子肝素预防性抗凝治疗对晚期非小细胞肺癌生存预后的影响, 分析低分子肝素预防性抗凝治疗的优势人群。 **方法** 研究入组血栓形成高风险的晚期非小细胞肺癌 226 例, 采用抽签法分为治疗组 (113 例) 与对照组 (113 例), 治疗组予那屈肝素钙注射液 4100 u 皮下注射 1 次/日, 疗程 6 个月, 并给予标准抗肿瘤治疗, 对照组仅予标准抗肿瘤治疗, 随访观察治疗组与对照组患者无进展生存期 (PFS) 与总生存期 (OS)。 **结果** 治疗组与对照组中位无进展生存时间 (mPFS) 分别为 6.4 月 (95% CI: 5.97 ~ 6.83 月) 与 6.3 月 (95% CI: 5.98 ~ 6.62 月), $P=0.18$; 治疗组与对照组中位总生存时间 (mOS) 分别为 20.9 月 (95% CI: 18.90 ~ 22.90 月) 与 20.7 月 (95% CI: 17.70 ~ 23.70 月), $P=0.15$ 。表皮生长因子受体 (EGFR) 突变亚组治疗组与对照组 mPFS 分别为 10.2 月 (95% CI: 7.98 ~ 12.42 月) 与 9.9 月 (95% CI: 9.17 ~ 10.63 月), $P=0.03$; EGFR 突变亚组治疗组与对照组 mOS 分别为 28.9 月 (95% CI: 26.62 ~ 31.18 月) 与 28.6 月 (95% CI: 28.08 ~ 29.13 月), $P=0.01$ 。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 治疗亚组治疗组与对照组 mPFS 分别为 11.9 月 (95% CI: 10.55 ~ 13.25 月) 与 10.8 月 (95% CI: 10.03 ~ 11.57 月), $P=0.03$; EGFR-TKI 治疗亚组治疗组与对照组的 mOS 分别为 28.1 月 (95% CI: 27.29 ~ 28.91 月) 与 27.8 月 (95% CI: 25.86 ~ 29.74 月), $P=0.02$ 。EGFR 突变亚组, 治疗组相对于对照组 PFS 的 $HR=0.65$, 95% CI: 0.43 ~ 0.97, $P=0.03$, 治疗组相对于对照组 OS

基金项目: 浙江杭州市科技局重点专科专病项目 (20150733 Q53)

作者简介: 叶知锋, 主治医师, Email: yzf2011@163.com

的 $HR = 0.53$, $95\% CI: 0.33 \sim 0.84$, $P = 0.01$; EGFR-TKI 治疗亚组, 治疗组相对于对照组的 PFS 的 $HR = 0.59$, $95\% CI: 0.37 \sim 0.95$, $P = 0.03$, 治疗组相对于对照组 OS 的 $HR = 0.55$, $95\% CI: 0.33 \sim 0.91$, $P = 0.02$ 。结论 低分子肝素那屈肝素钙注射液预防性抗凝治疗对晚期(ⅢB/Ⅳ期)非小细胞肺癌 PFS 及 OS 无改善, 但能延长 EGFR 突变及使用 EGFR-TKI 治疗患者的 PFS 与 OS, 降低死亡风险。

[关键词] 癌, 非小细胞肺; 肝素, 低分子量; 化学预防; 预后

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.019

Effect of prophylactic anticoagulation by low molecular weight heparin on the prognosis of advanced non-small cell lung cancer and the dominant population Ye Zhifeng, Huang Ting, Yang Xuefei, Zhang Zhidi, Huang Ling, Guo Junhua (Department of Oncology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China).

[Abstract] **Objective** To observe the effect of prophylactic anticoagulation by low molecular weight heparin (LMWH) on the prognosis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and analyze the dominant population. **Methods** Two hundred and twenty-six patients with NSCLC at high risk for thromboembolism were randomly divided into the treatment group (113 cases) and the control group (113 cases). The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were observed in both groups. **Results** The median progression-free survival time (mPFS) of the treatment group and the control group were 6.4 months ($95\% CI: 5.97 - 6.83$ months) and 6.3 months ($95\% CI: 5.98 - 6.62$ months), respectively, $P = 0.18$. The median overall survival (mOS) of the treatment group and the control group were 20.9 months ($95\% CI: 18.90 - 22.90$ months) and 20.7 months ($95\% CI: 17.70 - 23.70$ months), $P = 0.15$. The mPFS of EGFR mutation subgroup and control group were 10.2 months ($95\% CI: 7.98 - 12.42$ months) and 9.9 months ($95\% CI: 9.17 - 10.63$ months), $P = 0.03$. The mOS of EGFR mutation subgroup and control group were 28.9 months ($95\% CI: 26.62 - 31.18$ months) and 28.6 months ($95\% CI: 28.08 - 29.13$ months), $P = 0.01$. The mPFS of EGFR-TKI treatment group and control group were 11.9 months ($95\% CI: 10.55 - 13.25$ months) and 10.8 months ($95\% CI: 10.03 - 11.57$ months), $P = 0.03$. The mOS of EGFR-TKI treatment subgroup and control group were 28.1 months ($95\% CI: 27.29 - 28.95$ months) and 27.8 months ($95\% CI: 25.8 - 29.74$ months), $P = 0.02$. In EGFR mutation subgroup, HR of PFS was 0.65 ($95\% CI: 0.43 - 0.97$) in treatment subgroup, $P = 0.03$, HR of OS was 0.53 ($95\% CI: 0.33 - 0.84$) in treatment subgroup, $P = 0.01$. In EGFR-TKI treatment subgroup, HR of PFS was 0.59 ($95\% CI: 0.37 - 0.95$) in treatment subgroup, $P = 0.03$, HR of OS was 0.55 ($95\% CI: 0.33 - 0.91$) in treatment subgroup, $P = 0.02$. **Conclusion** The prophylactic anticoagulation by low molecular weight heparin (nadroparin) has no significant effect on prolong PFS and OS in advanced NSCLC, but it can prolong PFS and OS and reduce risk of death in patients with EGFR mutation and EGFR-TKI.

[Keywords] Carcinoma, non-small-cell lung; Heparin, low-molecular-weight; Chemoprevention; Prognosis

恶性肿瘤常伴凝血系统的异常激活, 血栓形成风险增加^[1-2], 促进肿瘤的生长、浸润、转移^[3], 影响患者生存预后。肺癌是目前发病率与死亡率最高的恶性肿瘤, 静脉血栓栓塞风险居实体肿瘤之首, 其风险是非肿瘤患者的 22.2 倍^[4]。低分子肝素预防性抗凝能降低静脉血栓栓塞的发生率, 但对生存预后的影响尚不明确。本研究以低分子肝素预防性抗凝联合标准抗肿瘤治疗血栓形成高风险的晚期非小细胞肺癌, 观察低分子肝素对晚期非小细胞肺癌患者生存的影响, 探索低分子肝素预防性抗凝治疗的优势人群。

1 对象与方法

1.1 研究对象 共纳入杭州市中医院肿瘤科 2014 年 6 月 2018 年 6 月晚期非小细胞肺癌患者 226 例。

采用抽签法随机分为治疗组(113 例)与对照组(113 例)。两组患者性别、年龄、病理、分期、吸烟史、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状况 (PS) 评分、表皮生长因子受体 (EGFR) 突变状态、治疗方式等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ① 年龄为 18 ~ 75 岁; ② 组织学或细胞学病理确诊非小细胞肺癌; ③ 临床分期ⅢB/Ⅳ期; ④ 评估为高危 (Khorana 评分 ≥ 3 分)^[5] 的化疗患者或肿瘤因素住院治疗 (Padua 评分 ≥ 4 分)^[6] 的患者; ⑤ ECOG PS 评分 ≤ 3 分; ⑥ 预计生存期 ≥ 6 个月; ⑦ 血常规、肝肾功能、凝血功能正常; ⑧ 患者知情同意。排除标准: ① 中枢神经系统转移; ② 低分子肝素过敏; ③ 抗凝治疗禁忌证: 活动性出血、活动性消化性溃疡、近期 (≤ 3 个

表1 治疗组与对照组一般情况比较

项目	治疗组 (n=113)	对照组 (n=113)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别(例)			0.285	0.593
男	50	54		
女	63	59		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.14 \pm 7.67	64.11 \pm 6.81	(1.005)	0.316
病理(例)			0.206	0.650
鳞癌	31	28		
腺癌	82	85		
分期(例)			0.166	0.684
IIIB	44	47		
IV	69	66		
EGFR 突变(例)			0.284	0.594
有	52	56		
无	61	57		
吸烟史(例)			0.499	0.480
有	35	40		
无	78	73		
ECOG PS 评分(例)			0.121	0.941
0分	12	13		
1分	93	91		
2分	8	9		
治疗方式(例)			0.020	0.990
化疗	66	65		
EGFR-TKI	39	40		
姑息	8	8		

注:EGFR 为表皮生长因子;EGFR-TKI 为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;ECOG 为美国东部肿瘤协作组;PS 为体能状况;下表同

月)中枢神经系统出血、颅内或脊髓有高危出血病灶、近期行出血风险较大的手术、腰麻及腰椎穿刺、急性感染性心内膜炎;④ 合并其他肿瘤及血液系统疾病;⑤ 严重的系统性疾病;⑥ 正在接受或最近12月内接受过抗凝治疗;⑦ 既往或目前有静脉血栓栓塞的患者;⑧ 不符合纳入标准。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 ① 预防性抗凝治疗:那屈肝素钙注射液 0.4 mL(4 100 u)皮下注射,1次/日,持续6个月^[7-9]。② 晚期非小细胞肺癌标准治疗:根据NCCN 非小细胞肺癌指南:III B 期予同步放化疗或序贯放化疗;IV期:EGFR 突变者予 EGFR-TKI[吉非替尼 250 mg(1次/日)或厄洛替尼 150 mg(1次/日)或埃克替尼 125 mg(3次/日)]治疗;EGFR 未突变者予铂类为基础的两药联合方案(培美曲赛/吉西他滨/紫杉醇/多西他赛+顺铂/卡铂)化

疗。③ 治疗期间出现活动性出血、血小板下降 $\leq 50 \times 10^9/L$ 、APTT 延长2倍及以上停止抗凝治疗,待恢复正常后,减量或减少频率继续抗凝治疗,连续3次出现抗凝禁忌证,退出临床试验。④ 发生静脉血栓栓塞(VTE)者,排除抗凝禁忌证,予抗凝治疗。

1.3.2 对照组 不使用那屈肝素钙注射液预防性抗凝治疗,其余治疗同治疗组。

1.4 观察指标 观察治疗组与对照组的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。

1.5 预防性抗凝的生存预后优势人群筛选 将年龄、性别、吸烟、ECOG PS 评分、肿瘤分期、病理类型、EGFR 突变状态、治疗方式等因素进行单因素、多因素分析,筛选出低分子肝素预防性抗凝治疗的优势人群。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。两组间计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,影响预后的单因素分析采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 比例风险回归模型。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 PFS 与 OS 治疗组与对照组的 mPFS 分别为 6.4 月(95% CI:5.97~6.83 月)与 6.3 月(95% CI:5.98~6.62 月),Log-rank 检验结果: $P = 0.18$ (图1);治疗组与对照组的 mOS 分别为 20.9 月(95% CI:18.90~22.90 月)与 20.7 月(95% CI:17.70~23.70 月),Log-rank 检验结果: $P = 0.15$ (图2)。

EGFR 突变亚组治疗组($n = 52$)与对照组($n = 56$)的 mPFS 分别为 10.2 月(95% CI:7.98~12.42 月)与 9.9 月(95% CI:9.17~10.63 月),Log-rank 检验结果: $P = 0.03$ (图3);EGFR 突变亚组治疗组($n = 52$)与对照组($n = 56$)的 mOS 分别为 28.9 月(95% CI:26.62~31.18 月)与 28.6 月(95% CI:28.08~29.13 月),Log-rank 检验结果: $P = 0.01$ (图4)。

EGFR-TKI 治疗亚组治疗组($n = 39$)与对照组($n = 40$)的 mPFS 为分别 11.9 月(95% CI:10.55~13.25 月)与 10.8 月(95% CI:10.03~11.57 月),Log-rank 检验结果: $P = 0.03$ (图5);EGFR-TKI 治疗亚组治疗组($n = 39$)与对照组($n = 40$)的 mOS 分别为 28.1 月(95% CI:27.29~28.91 月)与 27.8 月(95% CI:25.86~29.74 月),Log-rank 检验结果: $P = 0.02$ (图6)。

2.2 各亚组中治疗组相对于对照组 PFS 与 OS 的 HR 在性别、年龄、吸烟史、临床分期、ECOG PS 评分亚组,治疗组相对于对照组的 PFS 与 OS 的 HR 如表 2 所示, $P > 0.05$; EGFR 突变亚组,治疗组相对于对照组 PFS 的 $HR = 0.65$, $95\% CI: 0.43 \sim 0.97$, $P = 0.03$, 治疗组相对于对照组 OS 的 $HR = 0.53$, $95\% CI: 0.33 \sim 0.84$, $P = 0.01$; EGFR-TKI 治疗亚组,治疗组相对于对照组的 PFS 的 $HR = 0.59$, $95\% CI: 0.37 \sim 0.95$, $P = 0.03$, 治疗组相对于对照组 OS 的 $HR = 0.55$, $95\% CI: 0.33 \sim 0.91$, $P = 0.02$ 。

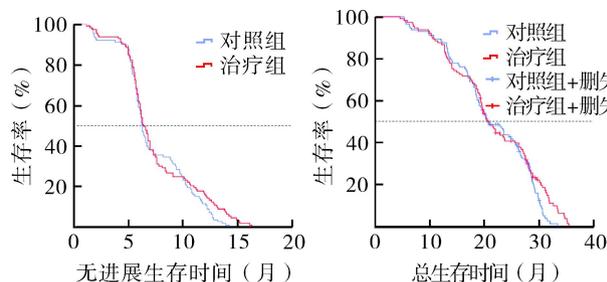


图1 治疗组与对照组无进展生存曲线 图2 治疗组与对照组总生存曲线

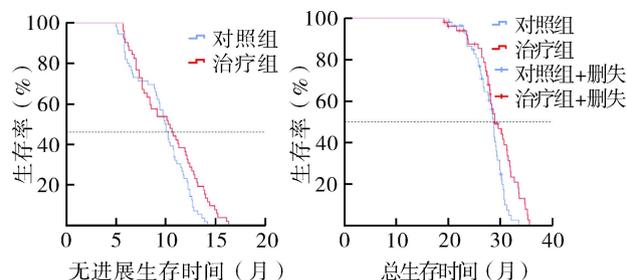


图3 治疗组与对照组 EGFR 突变亚组无进展生存曲线 图4 治疗组与对照组 EGFR 突变亚组总生存曲线

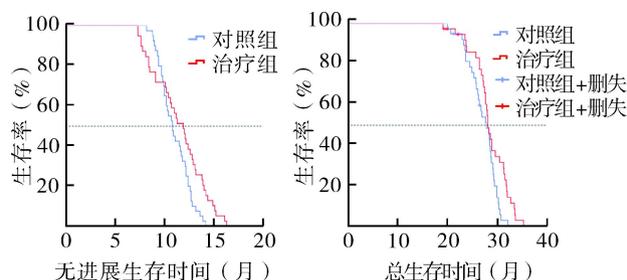


图5 治疗组与对照组 EGFR-TKI 治疗亚组无进展生存曲线 图6 治疗组与对照组 EGFR-TKI 治疗亚组总生存曲线

3 讨论

肺癌是目前发病率与死亡率最高的恶性肿瘤,约 85% 的肺癌为非小细胞肺癌^[10],多数在确诊时已为晚期,VTE 的发生风险大,影响患者生存预后。中国肺癌患者 VTE 的发生率为 13.2%^[11],低分子肝素已广泛应用于 VTE 治疗,预防性抗凝治疗也逐步受到重视,但其改善肿瘤生存预后的作用尚存在

表 2 治疗组与对照组各亚组的无进展生存与总生存的 COX 比例风险

项目	类别	PFS			OS		
		HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
性别	男	1.04	0.70~1.53	0.86	1.07	0.72~1.61	0.73
	女	0.74	0.51~1.07	0.11	0.68	0.46~1.02	0.06
年龄	≤65	0.83	0.57~1.21	0.34	0.81	0.54~1.23	0.33
	>65	0.88	0.60~1.28	0.50	0.83	0.56~1.23	0.35
吸烟史	有	1.46	0.91~2.33	0.12	1.30	0.80~2.09	0.29
	无	0.73	0.53~1.02	0.07	0.71	0.50~1.02	0.06
分期	ⅢB	0.72	0.47~1.09	0.12	0.77	0.49~1.23	0.27
	Ⅳ	0.79	0.55~1.12	0.18	0.77	0.53~1.11	0.15
病理	鳞癌	0.66	0.39~1.12	0.12	0.59	0.34~1.01	0.05
	腺癌	0.79	0.58~1.08	0.15	0.71	0.50~1.00	0.05
ECOG PS 评分	0	0.52	0.22~1.23	0.14	0.56	0.24~1.29	0.17
	1	0.90	0.67~1.21	0.49	0.87	0.63~1.20	0.40
	2	0.57	0.21~1.56	0.27	0.48	0.17~1.37	0.17
EGFR 突变	有	0.65	0.43~0.97	0.03 ^a	0.53	0.33~0.84	0.01 ^a
	无	0.88	0.61~1.26	0.48	0.79	0.54~1.15	0.22
治疗方式	化疗	0.79	0.55~1.11	0.17	0.91	0.63~1.32	0.61
	EGFR-TKI	0.59	0.37~0.95	0.03 ^a	0.55	0.33~0.91	0.02 ^a
	姑息	0.28	0.07~1.12	0.07	0.56	0.20~1.62	0.29

注:PFS 为无进展生存期;OS 为总生存期;治疗组与对照组比较,^a $P < 0.05$

争议,既往关于低分子肝素抗凝治疗对肿瘤患者生存影响的临床研究存在入组肿瘤病种的异质性,未对血栓形成风险进行评估等不足,可能影响研究结果。目前关于低分子肝素抗凝治疗对肺癌患者生存预后的影响的报道不尽相同,有临床研究显示低分子肝素抗凝联合化疗能改善小细胞肺癌的生存^[12-13],但联合同步放化疗未能改善ⅢB 期非小细胞肺癌的生存^[14-15],依诺肝素联合多西他赛治疗转移性非小细胞肺癌能延长无进展生存期^[16]。

本研究显示使用那屈肝素钙注射液对血栓形成高危的晚期非小细胞肺癌进行预防性抗凝治疗未能改善总体的无进展生存及总生存,但对两组 EGFR 突变及使用 EGFR-TKI 治疗的亚组分析显示,那屈肝素钙注射液预防性抗凝联合标准治疗能延长 PFS 及 OS,降低死亡风险,具有统计学差异。那屈肝素钙注射液预防性抗凝治疗可能对 EGFR 突变及使用 EGFR-TKI 治疗的患者起到增敏或延迟耐药的可能,其具体机制有待进一步研究。有实验研究显示依诺肝素通过抑制人胞质分裂作用因子蛋白 1 表达、蛋白激酶 B 激活、vimentin 磷酸化增敏吉非替尼

的抗肿瘤及转移作用^[17]。也有实验研究表明低分子肝素也可通过抑制 PI3K-Akt-mTOR 信号通路抑制肺腺癌细胞浸润、转移^[18-19]。低分子肝素可能通过多种机制抑制肿瘤浸润转移或协同增敏其他抗肿瘤治疗发挥抗肿瘤效应,因此有必要通过多中心大样本随机对照研究筛选并验证低分子肝素预防性抗凝治疗的优势人群。本研究结论仅为亚组分析结果,为进一步开展低分子肝素预防性抗凝治疗联合 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌的临床试验提供依据。

参考文献

[1] HEIT J A, SILVERSTEIN M D, MOHR D N, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study [J]. Arch Intern Med, 2000, 160(6): 809-815.

[2] SILVERSTEIN M D, HEIT J A, MOHR D N, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study [J]. Arch Intern Med, 1998, 158(6): 585-593.

[3] RICKLES F R, PATIERNO S, FERNANDEZ P M. Tissue factor, thrombin, and cancer [J]. Chest, 2003, 124 (suppl 3): 58-68.

[4] BLOM J W, DOGGEN C J, OSANTO S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis [J]. JAMA, 2005, 293(6): 715-722.

[5] KHORANA A A, CONNOLLY G C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4839-4847.

[6] KAHN S R, LIM W, DUNN A S, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (Suppl): 5195-5226.

[7] EASAW J C, SHEA-BUDGELL M A, WU C M J, et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 1: prophylaxis [J]. Curr Oncol, 2015, 22(2): 133-143.

[8] HAAS S K, FREUND M, HEIGENER D, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2012, 18(2): 159-165.

[9] GRIFFITHS G O, BURNS S, NOBLE S I, et al. FRAGMENTIC: a randomised phase III clinical trial investigating the effect of fragmin added to standard therapy in patients with lung cancer [J]. BMC Cancer, 2009, 9: 355.

[10] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.

[11] COHEN A T, TAPSON V F, BERGMANN J F, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study [J]. Lancet, 2008, 371(9610): 387-394.

[12] ALTINBAS M, COSKUN H S, ER O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer [J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(8): 1266-1271.

[13] ALTINBAS M, DIKILITAS M, OZKAN M, et al. The effect of small-molecular-weight heparin added to chemotherapy on survival in small-cell lung cancer: A retrospective analysis [J]. Indian J Cancer, 2014, 51(3): 324-329.

[14] KUCUKONER M, ISIKDOGAN A, KAPLAN M A, et al. Can LMWH improve the outcome of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? [J]. Contemp Oncol (Pozn), 2012, 16(5): 416-419.

[15] VAN DOORMAAL F F, DI NISIO M, OTTEN H M, et al. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 2071-2076.

[16] ROBERT F, BUSBY E, MARQUES M B, et al. Phase II study of docetaxel plus enoxaparin in chemotherapy-naive patients with metastatic non-small cell lung cancer: preliminary results [J]. Lung Cancer, 2003, 42(2): 237-245.

[17] PAN Y, LI X, DUAN J H, et al. Enoxaparin sensitizes human non-small-cell lung carcinomas to gefitinib by inhibiting DOCK1 expression, vimentin phosphorylation, and Akt activation [J]. Mol Pharmacol, 2015, 87: 378-390.

[18] ZHONG G X, GONG Y, YU C J, et al. Significantly inhibitory effects of low molecular weight heparin (Fraxiparine) on the motility of lung cancer cells and its related mechanism [J]. Tumour Biol, 2015, 36(6): 4689-4697.

[19] YU C J, YE S J, FENG Z H, et al. Effect of Fraxiparine, a type of low molecular weight heparin, on the invasion and metastasis of lung adenocarcinoma A549 cells [J]. Oncology Letters, 2010, 1(4): 755-760.

(收稿日期: 2018-09-10)