

多发性骨髓瘤合并静脉血栓栓塞症的研究进展

赵冰妮¹ 杨林花¹

[摘要] 多发性骨髓瘤(MM)为浆细胞异常增生的恶性肿瘤,是发生静脉血栓栓塞症(VTE)的高风险血液系统肿瘤之一。凝血纤溶系统紊乱、炎症因子分泌增多、血小板过度激活、内皮细胞损伤等多种机制参与 MM 高凝状态的形成。免疫调节药物的应用进一步增加了 MM 患者 VTE 的发生率。国际骨髓瘤工作组(IMWG)提出的血栓风险分层因预测能力低、预防效果欠佳而备受争议。本文结合国内外相关研究对 MM 合并 VTE 的发生机制及预防进展做一综述。

[关键词] 多发性骨髓瘤;静脉血栓栓塞症;血栓预防

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.017

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Research progress on multiple myeloma complicated with venous thromboembolism

ZHAO Bingni YANG Linhua

(Department of Hematology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China)

Corresponding author: YANG Linhua, E-mail: yanglh5282@163.com

Summary Multiple myeloma(MM) is a malignant tumor with abnormal proliferation of plasma cells, which is one of the hematologic malignancies with high risk of venous thromboembolism(VTE). The disorder of coagulation and fibrinolysis system, increased secretion of inflammatory factors, platelet hyperactivation, injury of endothelial cells and other mechanisms are involved in the formation of MM hypercoagulant state. The use of immunomodulatory drugs further increased the incidence of VTE in MM patients. The recommendations proposed by the International Myeloma Working Group(IMWG) remain controversial due to its poor predictive ability and prevention effect. In this article, the pathogenesis and prevention of MM with VTE are reviewed based on recent research progress in China and abroad.

Key words multiple myeloma; venous thromboembolism; thromboprophylaxis

各种肿瘤患者常伴有止血异常,血栓和出血性并发症的风险高,是导致患者死亡的主要原因之一。血栓既往被认为多发生于实体瘤患者,恶性血液病患者因更易合并血小板减少和弥散性血管内凝血,出血的发生率更高。近期研究表明,血液肿瘤患者的静脉血栓发生率与实体瘤患者相似^[1]。多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)为浆细胞恶性增殖性疾病,是发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的高风险血液系统恶性肿瘤之一。在初发的 MM 患者中, VTE 的发病率约为 10%^[2]。随着沙利度胺、来那度胺等免疫调节药物(immunomodulatory drugs, IMiDs)在 MM 中的广泛应用,患者总生存率明显提高的同时, VTE 的发生率也大幅增加^[3]。基于 MM 患者

IMiDs 相关 VTE 的重大风险,国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)于 2008 年对接受 IMiDs 治疗的 MM 患者提出了静脉血栓栓塞风险评估模型,并提供了基于风险分层的 VTE 预防指导。推荐危险因素 ≤ 1 的低风险患者服用阿司匹林,危险因素 ≥ 2 的高风险患者接受预防性低分子肝素或剂量调整的华法林治疗^[4]。但目前的研究表明,IMWG 风险预测模型的预测能力低下,预防效果欠佳,其在实际临床工作中使用的有效性备受争议^[5-6]。本文将结合国内外的相关研究对 MM 合并 VTE 的发生机制及预防进展做一综述。

1 发生机制

作为较易合并血栓形成的血液系统肿瘤,MM 患者的高凝状态,除了与手术、制动、中心静脉置管、既往 VTE 病史和内科合并症等一般 VTE 危险因素有关外,还与疾病本身和治疗因素相关。

¹山西医科大学第二医院血液科(太原,030001)
通信作者:杨林花, E-mail: yanglh5282@163.com

1.1 疾病相关因素

MM 疾病本身与更高的 VTE 风险有关,在开始治疗前,MM 患者就已经表现出凝血系统异常的实验室证据^[2],表明肿瘤细胞在破坏止血平衡方面发挥了作用。尽管 MM 相关血栓形成的病理生理学尚未完全阐明,但许多可能的机制已被提出,如凝血功能增强,抗凝系统紊乱,纤溶功能降低,肿瘤细胞相关的炎症因子分泌增多,血小板过度激活,内皮细胞损伤等。

MM 患者的高凝状态与体内凝血因子的上调有关,如组织因子(TF)、凝血因子Ⅷ(FⅧ)和血管性血友病因子(vWF)。TF 是凝血级联反应的启动因子,可在细胞活化后或凋亡过程中释放的循环微粒上表达形成组织因子微粒(MP-TF)。TF 在许多类型肿瘤的细胞表面都有表达,其表达与肿瘤进展和恶性程度有关^[7]。Fotiou 等^[2]发现 MM 患者体内的 TF 活性水平为健康人群的 15 倍。Auwerda 等^[7]同样证明 MM 患者与普通人群相比有更高的 MP-TF 活性水平,且诱导化疗后 MP-TF 活性下降。IL-6 已被证明能提高 TF mRNA 水平并增加 TF 在单核细胞的表达,C 反应蛋白(CRP)是 IL-6 作用下肝细胞释放的一种急性反应蛋白,是 IL-6 的替代标志物,IL-6 对 TF 的影响也可能通过 CRP 间接介导^[8]。除 IL-6 外,几种重要的细胞因子和转录因子如 TNF- α 、VEGF 和 NF- κ B,都能增加单核细胞和内皮细胞上 TF 的表达^[9]。FⅧ和 vWF 参与了 MM 高凝状态的形成,Auwerda 等^[10]研究发现,FⅧ和 vWF 抗原水平和活性在 MM 患者中明显高于健康对照组,且与 ISS 疾病分期显著相关,FⅧ和 vWF 水平升高可能是骨髓基质新生血管生成增加的反应^[11]。此外,MM 患者纤溶活性常伴异常,与正常对照组比较,MM 患者纤溶能力降低,与纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)活性升高显著相关,且 IL-6、CRP 与 PAI-1 活性呈正相关^[8]。除上述凝血机制的异常外,血小板过度激活是 MM 血栓风险增加的另一可能机制。近期研究证实^[12],38% 的 MM 患者有一个或多个血小板激活标志物升高,MM 患者中异常的单克隆免疫球蛋白增高可介导血小板的过度激活,进一步增加了 VTE 风险。

蛋白 C、血栓调节蛋白(TM)、组织型纤溶酶原激活剂(tPA)和组织因子途径抑制物(TFPI)等抗凝异常也参与血栓前状态的形成。蛋白 C 通过灭活 FⅧa 和 FⅤa,抑制 FX 的激活,在体液抗凝系统中发挥重要作用。FV 基因 Leiden 突变(FVL)是蛋白 C 系统抗凝失调的最主要的遗传因素。蛋白 C 活性异常且不伴 FVL 被称为获得性蛋白 C 抵抗(acquired activated protein C resistance, aAPCR)。Elice 等^[13]研究发现 aAPCR 是 MM 并发 VTE 的

独立危险因素,且在病程中蛋白 C 抵抗程度随治疗过程不断改变,更好的疗效和更低的血清 M 蛋白与 aAPCR 正常化有关^[14]。TM、tPA 和 TFPI 在 MM 患者中的水平在不同的研究中有不同程度的变化,在发病机制中的作用尚不清楚。有研究指出 MM 患者与普通人群相比,TM 和 tPA 水平降低,抗凝物质的减少有利于血栓前状态的形成^[9]。与此相对,也有研究证明由于细胞因子与治疗药物对血管内皮的损伤,TM 和 TFPI 等血管内皮标志物释放增加^[2]。

1.2 治疗相关因素

IMiDs 的使用极大提高了 MM 患者的存活率,但作为治疗后的主要并发症,VTE 的发生率也随之增加,尤其是与大剂量地塞米松联合应用时^[15-16]。对 3322 例 MM 患者的 meta 分析显示,沙利度胺使 VTE 风险增加 2.6 倍;当沙利度胺与地塞米松联合应用时,VTE 风险增加 8 倍^[17]。大剂量的地塞米松能促进 TF、细胞黏附分子(ICAM-1、VCAM-1 和 E-选择素)和 vWF 的表达,也能通过上调 PAI-1、下调 tPA 的表达降低纤溶活性^[9]。IMiDs 通过作用于内皮细胞增加 vWF、FⅧ和 TF 的释放,增强 aAPCR 程度及促进血小板活化聚集,介导了高凝状态^[18]。在使用 IMiDs 治疗的 MM 患者中,VTE 的风险也可能与遗传因素有关,基因多态性在 IMiDs 相关 VTE 高危患者识别中具有重要意义。Bagratuni 等^[19]研究发现,细胞因子反应基因 NF κ B1 和 DNA 修复基因 CDKN1A 的多态性在来那度胺相关 VTE 中有一定意义。NF- κ B 的激活是炎症反应的标志,在肿瘤中经常被检测到,可将炎症与肿瘤的发展相联系。CDKN1A 在 DNA 损伤反应中发挥重要作用,DNA 损伤修复的缺失可能会导致治疗后短期内肿瘤细胞大量溶解,释放更多的促凝物质,进而增加血栓风险^[19]。

含有硼替佐米的治疗方案发生 VTE 的风险低^[20],硼替佐米对 VTE 发生的保护作用可能与抑制血小板聚集、上调内皮细胞 TM 的表达、增强内皮细胞激活蛋白 C 有关^[9]。红细胞生成刺激剂(erythropoietic stimulating agents, ESAs)通常用于改善包括 MM 在内的肿瘤患者的贫血。然而,一些大型临床试验已经证明,ESAs 治疗与患者 VTE 发病率的增加有关^[20-21]。一项纳入 604 例接受多药化疗诱导治疗的初发 MM 患者的 III 期临床试验发现,预防性促红细胞生成素的使用是 VTE 的危险因素^[20],但其增加 MM 患者 VTE 发生的病理机制仍未被阐明。

2 MM 患者并发 VTE 的风险评估

2.1 指南和临床实践

考虑到 MM 患者较高的 VTE 风险,IMWG 及美国国立综合癌症网络(NCCN)从患者相关因素、

疾病相关因素及治疗相关因素评估,将血栓风险分为低危组(危险因素 ≤ 1)和高危组(危险因素 ≥ 2),以此来指导 MM 患者的血栓预防^[22-23](表 1)。基于当前的实践分析,大多数医生仍倾向于根据临床经验进行血栓预防,对 IMWG/NCCN 指南的依从性差^[24-25]。目前的研究证实,IMWG/NCCN 指南的实际预测效果未达预期。近期研究表明,发生 VTE 的 MM 患者中 NCCN/IMWG 指南风险评分为高危者仅占 55%^[26]。Baker 等^[5]研究发现,初发的 MM 患者基于 IMWG/NCCN 指南的风险分类及对应的预防药物均与 VTE 的发生无关。因此,目前的风险分层未能完全区分 MM 患者并发 VTE 的实际风险。

表 1 MM 患者 IMWG/NCCN 风险分层^[18,22-23]

危险因素	分值
患者相关因素	
高龄(年龄 > 75 岁)	1
肥胖(BMI > 25 kg/m ²)	1
VTE 病史	1
合并症(肝肾损害、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、慢性炎症性肠病等)	1
中心静脉置管	1
手术或制动	1
疾病相关因素	
骨髓瘤诊断	1
高粘滞血症	1
治疗相关因素	
免疫调节药物	1
大剂量地塞米松(> 480 mg/周期)	1
多柔比星	1
多药联合化疗	1
促红素的使用	1

总分 ≤ 1 :低风险;总分 ≥ 2 :高风险。

2.2 新型风险评估模型

由于 IMWG/NCCN 指南在实际应用中预测有效性较差,近期开发了 2 种新的针对 MM 患者 VTE 的风险评估模型(RAM)。一项纳入 2397 例初发 MM 患者的研究通过筛选危险因素,对危险因素进行加权,开发了 SAVED 评分(表 2),评分 ≥ 2 分的患者为高危患者,评分 ≤ 1 分的患者为低危患者,高危患者 VTE 发生率为低危患者的 1.85 倍,预测指数为 0.61。而 IMWG/NCCN 指南高风险组 VTE 发生率为低风险组的 1.21 倍,预测指数为 0.51。与 IMWG/NCCN 指南 VTE 评分比较,SAVED 评分操作更简便,对于 MM 患者 VTE 的发生有更高的预测能力^[27]。另一项纳入 4446 例初发骨髓瘤患者的研究通过相似的方法开发了

IMPEDE VTE 评分系统(表 3),量化开始化疗的 MM 患者发生 VTE 的风险。研究表明观察到的 VTE 实际发生率与 IMPEDE VTE 评分系统预测的 VTE 发生率有很好的-一致性,IMPEDE VTE 评分每升高 1 分,6 个月 VTE 累积发生率增加 20%($HR = 1.2, P \leq 0.000 1$)。按 IMPEDE VTE 评分将患者分为 VTE 低危患者(≤ 3),中危患者(4~7)和高危患者(≥ 8),低中高患者的 6 个月累积 VTE 发生率显示出明显差异^[26]。使用 IMPEDE VTE 评分系统预测 VTE 发生的效果同样显著优于 NCCN/IMWG 指南 VTE 风险评分^[24,26,28]。

表 2 MM 患者 SAVED 评分^[27]

首字母缩写/英文	危险因素	分值
S/Surgery	近 90 天手术史	+2
A/Asian race	亚洲种族	-3
V/VTE history	既往 VTE 史	+3
E/Eighty	年龄 ≥ 80 岁	+1
D/Dexamethasone	地塞米松	
	大剂量(> 160 mg/周期)	+2
	标准剂量(120~160 mg/周期)	+1

总分 ≤ 1 :低风险;总分 ≥ 2 :高风险。

2.3 风险评估模型的优化方向

Khorana 评分为目前使用最广泛的实体肿瘤 VTE RAM。2008 年开发 Khorana 评分以来,在癌症人群中使用 RAM 的重要性和临床益处已得到证实^[18]。将生物标志物纳入临床 RAM 的价值已被肯定,Fotiou 等^[29]将可溶性 P-选择素和 D-二聚体等指标纳入到 Khorana 模型,提高了模型的准确性。一项针对肺腺癌患者的研究表明,在原有肿瘤相关静脉血栓评分中引入促凝磷脂依赖性凝血时间(Procoag-PPL)和凝血酶生成平均速率指数(MRI)显著提高了其敏感性、特异性和阳性预测值^[30]。因此,RAM 不仅需包括临床和治疗相关的危险因素,还需结合疾病特异的生物标志物。研究报道在 MM 患者中,VTE 风险与较长的 Procoag-PPL 和较低的内源性凝血酶潜力(ETP)有关^[2]。MM 患者 D-二聚体、vWF、纤维蛋白原、TF、TM、TFPI、P-选择素水平与正常人群比较差异有统计学意义,但与 VTE 的发生未发现相关性^[2,10,20]。仍需进一步探索凝血标志物与 MM 微环境之间的相互作用,探寻与 MM 患者相关 VTE 的特异性高凝状态标志物,将其纳入预测模型,进一步提高预测模型的准确性^[18]。随着纳入更多实验室指标,将会有更好的 VTE RAM 取代目前指南中的风险分层,用于识别高危静脉血栓栓塞的 MM 患者。

表 3 MM 患者 IMPEDE VTE 评分^[26]

首字母缩写/英文	危险因素	分值
I/Immunomodulatory drug	免疫调节药物	+4
M/Body mass index	BMI≥25 kg/m ²	+1
P/Pelvic, hip or femur fracture	骨盆、髋部或股骨骨折	+4
E/Erythropoiesis-stimulating agent	促红细胞生成药物	+1
D/Doxorubicin	多柔比星	+3
Dexamethasone	地塞米松	
	大剂量(>160 mg/月)	+4
	标准剂量(≤160 mg/月)	+2
E/Ethnicity/race	亚洲种族	-3
V/History of venous thromboembolism	既往 VTE 病史	+5
T/Tunneled line/central venous catheter	中心静脉置管	+2
E/Existing thromboprophylaxis	血栓预防治疗	
	治疗性低分子肝素或华法林	-4
	预防性低分子肝素或阿司匹林	-3

总分≤3:低风险;总分 4~7:中风险;总分≥8:高风险。

3 MM 患者并发 VTE 的预防

3.1 基于 IMWG/NCCN 指南的预防药物

目前的 IMWG/NCCN 血栓预防指南建议低风险患者服用阿司匹林,高风险患者接受预防性低分子肝素或剂量调整的华法林治疗(INR 目标值:2~3)^[22]。由于指南是基于共识意见与经验治疗,而不是前瞻性的临床试验,实际的预防效果需要进一步的研究来证实。一项包含 659 例接受沙利度胺治疗的初发 MM 患者的随机对照试验表明,阿司匹林组、华法林组和低分子肝素组动静脉血栓的发生率分别为 6.4%、8.2%、5.0%,差异无统计学意义^[31]。纳入 1964 例 MM 患者的 meta 分析显示^[32],与未接受血栓预防的患者比较,阿司匹林可显著降低 VTE 发生率(OR=0.2, P=0.005),但使用阿司匹林与低分子肝素的患者 VTE 发生率差异无统计学意义。一项纳入 140 例 MM 患者的回顾性研究同样证明^[33],阿司匹林单药即可显示出足够的预防效果,血栓事件的发生率仅为 5%。与接受 IMiDs 治疗但未进行血栓预防的 MM 患者高达 10%~26%的 VTE 发生率比较^[31],上述研究显示指南推荐的血栓预防措施显示出良好效果,但阿司匹林与华法林及低分子肝素的预防效果差别不大。与此相对,近期研究表明^[3,6],使用了 IMWG 的血栓预防后 VTE 发生率仅显示出小幅降低,总体发生率仍高于 10%。因此,根据 IMWG/NCCN 指南推荐的危险分层进行血栓预防治疗后,也存在较高的 VTE 风险,最佳的血栓预防策略仍需进一步探究。

3.2 直接口服抗凝剂

近年来,直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOACs)在肿瘤患者血栓预防中的意义得到证实。在接受化疗的晚期转移性癌症患者中,阿

哌沙班作为 VTE 的一级预防有效,与安慰剂组相比 VTE 风险明显降低(0 vs 10.3%)^[34]。2 个大型随机对照试验 AVERT 和 CASINI 研究,分别证实了阿哌沙班和利伐沙班在开始化疗时 Khorana 评分≥2 的门诊癌症患者中的血栓预防作用^[35]。DOACs 在降低静脉血栓栓塞高危癌症患者的 VTE 发生率方面的良好作用、用药的简便性及良好的依从性,让其成为接受 IMiDs 治疗的 MM 患者的潜在血栓预防选择。在一项 IV 期单臂研究中,50 例接受 IMiDs 治疗的 MM 患者服用阿哌沙班 2.5 mg 每日 2 次,作为静脉血栓栓塞的一级预防,在 6 个月的评估期内没有患者出现静脉血栓栓塞,且安全和耐受性良好,无重大出血事件发生^[34]。另一项纳入 70 例 IMiDs 治疗的 MM 患者的试验得出了相似的结论,试验中无静脉血栓栓塞患者,只有 2 例动脉血栓形成,在阿哌沙班预防下,血栓预防效果明显^[36]。但目前的数据均来自于单臂试验,需要进行随机对照试验,提供更可靠的数据,支持 DOACs 在 MM 患者 VTE 预防中的作用。

4 结语

综上所述,MM 合并 VTE 的发生率高,目前的 IMWG 指南的血栓风险分层及改良的 SAVED 评分、IMPEDE VTE 评分对 MM 患者 VTE 的预测能力不足,需要寻找更佳的实验室指标和组合,优化风险评估模型。DOACs 在 MM 患者 VTE 预防中的作用受到重视,需要进一步的随机对照试验提供数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies[J]. Blood Rev, 2019, 33: 24-32.
 [2] Fotiou D, Sergentanis TN, Papageorgiou L, et al. Lon-

- ger procoagulant phospholipid-dependent clotting time, lower endogenous thrombin potential and higher tissue factor pathway inhibitor concentrations are associated with increased VTE occurrence in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the prospective ROADMAP-MM-CAT study [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(11):102.
- [3] Chakraborty R, Bin Riaz I, Malik SU, et al. Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimens despite thromboprophylaxis in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer*, 2020, 126(8):1640-1650.
- [4] Sanfilippo KM. Assessing the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma [J]. *Thromb Res*, 2020, 191 Suppl 1:S74-S78.
- [5] Baker HA, Brown AR, Mahnken JD, et al. Application of risk factors for venous thromboembolism in patients with multiple myeloma starting chemotherapy, a real-world evaluation[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(1):455-462.
- [6] Bradbury CA, Craig Z, Cook G, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials[J]. *Blood*, 2020, 136(9):1091-1104.
- [7] Auwerda JJ, Yuana Y, Osanto S, et al. Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(1):14-20.
- [8] Yağci M, Sucak G, Haznedar R. Fibrinolytic activity in multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2003, 74(4):231-237.
- [9] Uaprasert N, Voorhees PM, Mackman N, et al. Venous thromboembolism in multiple myeloma: current perspectives in pathogenesis[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10):1790-1799.
- [10] Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2007, 92(2):279-280.
- [11] Sokol J, Hrnčar M, Nehaj F, et al. Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Selected Hemostatic Parameters in Association With Treatment Response in Multiple Myeloma[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25:1-6.
- [12] O'Sullivan LR, Meade-Murphy G, Gilligan OM, et al. Platelet hyperactivation in multiple myeloma is also evident in patients with premalignant monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(2):322-332.
- [13] Elice F, Fink L, Tricot G, et al. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism[J]. *Br J Haematol*, 2006, 134(4):399-405.
- [14] Crowley MP, Kevane B, O'Shea SI, et al. Plasma Thrombin Generation and Sensitivity to Activated Protein C Among Patients With Myeloma and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(6):554-562.
- [15] 赵永峰,任宏波.免疫调节药物治疗多发性骨髓瘤发生深静脉血栓风险的系统评价和Meta分析[J].*临床血液学杂志*, 2019, 32(7):527-531.
- [16] 韩虹晓,李剑.多发性骨髓瘤与静脉血栓形成[J].*临床血液学杂志*, 2020, 33(7):456-459.
- [17] Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7):980-988.
- [18] Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools[J]. *Cancers*, 2020, 12(1):191.
- [19] Bagratuni T, Kastiritis E, Politou M, et al. Clinical and genetic factors associated with venous thromboembolism in myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(9):765-770.
- [20] Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis[J]. *Cancer*, 2012, 118(2):549-557.
- [21] Chalayer E, Chapelle C, Leleu X, et al. Usual risk factors do not predict venous thromboembolism in newly diagnosed myeloma treated with immunomodulatory drugs[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(10):E455-E456.
- [22] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6):587-600.
- [23] Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2. 2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(11):1289-1303.
- [24] Calafiore V, Giamporcaro S, Conticello C, et al. A Real-Life Survey of Venous Thromboembolic Events Occurring in Myeloma Patients Treated in Third Line with Second-Generation Novel Agents [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2876.
- [25] 唐晓霞,周泽平,毕慧,等.多发性骨髓瘤病人血栓预防情况的调查分析[J].*安徽医药*, 2019, 23(2):395-398.
- [26] Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(11):1176-1184.

- randomised, multicentre, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10214):2096-2107.
- [33] 郭怀鹏, 康蕾, 刘聪, 等. Daratumumab 在新诊断不适合移植及复发难治多发性骨髓瘤治疗的 Meta 分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11):795-801, 806.
- [34] Chari A, Suvannasankha A, Fay JW. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130(8):974-981.
- [35] Mushtaq A, Iftikhar A, Hassan H, et al. Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(7):447-461.
- (收稿日期:2021-02-04 修回日期:2022-01-28)

(上接第 387 页)

- [27] Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7):840-847.
- [28] Chalayer E, Teste A, Guyotat D, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in newly diagnosed myeloma with immunomodulatory drugs: External validation of the IMPEDE VTE score [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(1):E18-E20.
- [29] Fotiou D, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(5):355-365.
- [30] Syrigos K, Grapsa D, Sangare R, et al. Prospective Assessment of Clinical Risk Factors and Biomarkers of Hypercoagulability for the Identification of Patients with Lung Adenocarcinoma at Risk for Cancer-Associated Thrombosis: The Observational ROADMAP-CAT Study [J]. *Oncologist*, 2018, 23(11):1372-1381.
- [31] Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(8):986-993.
- [32] Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, et al. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use [J]. *Semin Hematol*, 2018, 55(4):182-184.
- [33] Takaishi K, Tsukamoto S, Ohwada C, et al. Low incidence of thromboembolism in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory drugs; a retrospective single-institution analysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(1):141-148.
- [34] Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4):555-561.
- [35] Wang TF, Delluc A. Thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4):493-494.
- [36] Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, et al. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(1):142-144.
- (收稿日期:2021-07-05)