

· 临床研究 ·

老年晚期肺癌合并静脉血栓栓塞症现状及其危险因素

姬翔, 刘勇世, 负宇辉, 景鑫*

(空军军医大学第二附属医院胸腔外科, 西安 710038)

【摘要】目的 探讨老年晚期肺癌合并静脉血栓栓塞症(VTE)现状及其危险因素。**方法** 选择空军军医大学第二附属医院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 270 例老年晚期肺癌患者为研究对象,统计其 VTE 发生率及临床特征。采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 *t* 检验或 χ^2 检验进行组间比较。采用多因素 logistic 回归模型分析老年晚期肺癌患者 VTE 发生的影响因素。**结果** 270 例患者中,78 例患者发生 VTE (28.89%),其中单纯 DVT 患者占比最多 [62(79.49%)],其位置多集中于下肢[52(66.67%)],多数患者在肺癌确诊 6 个月内发现 VTE[71(91.02%)],患者临床表现多样,多采用注射低分子量肝素治疗[54(69.23%)]。多因素 logistic 回归分析结果显示,肺腺癌(*OR*=2.177,95%*CI* 1.515~3.129)、化疗(*OR*=11.531,95%*CI* 2.988~44.498)、中心静脉置管(*OR*=4.531,95%*CI* 1.524~13.474)、D-二聚体(*OR*=5.562,95%*CI* 2.796~11.067)及体能状况(PS)得分(*OR*=2.149,95%*CI* 1.301~3.549)是老年晚期肺癌患者发生 VTE 的危险因素,血清白蛋白(*OR*=0.430,95%*CI* 0.227~0.813)是其保护因素。**结论** 老年晚期肺癌患者 VTE 发生率高,且缺乏特异性表现,肺癌确诊后 6 个月内是 VTE 发生的高峰时期。此外,肺腺癌、化疗、中心静脉置管及 PS 评分高将增加 VTE 的发生风险,而积极检测血浆 D-二聚体、血清白蛋白水平,对于尽早诊断 VTE,改善患者预后具有一定意义。

【关键词】 老年人;肺癌;静脉血栓栓塞症;危险因素

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.11.172

Status quo and risk factors of venous thromboembolism in elderly patients with advanced lung cancer

Ji Xiang, Liu Yongshi, Yuan Yuhui, Jing Xin*

(Department of Thoracic Surgery, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

【Abstract】Objective To explore the status quo and risk factors of venous thromboembolism (VTE) in the elderly patients with advanced lung cancer. **Methods** A total of 270 elderly patients with advanced lung cancer admitted to the Second Hospital of Air Force Medical University between January 2019 and January 2022 were enrolled as the study subjects. The incidence rate and clinical characteristics of VTE were statistically analyzed. SPSS 20.0 was used for data analysis. According to the data type, *t* test or χ^2 test was used for comparison between the groups. Multivariate logistic regression model was employed to analyze the influencing factors of the VTE occurrence in the elderly patients with advanced lung cancer. **Results** Among 270 elderly patients with advanced lung cancer, VTE occurred in 78 (28.89%), among whom most [62(79.49%)] developed simple DVT, and most of them [52(66.67%)] were located in the lower extremities. VTE was found in most patients [71(91.02%)] within 6 months after the diagnosis of lung cancer, presenting various clinical manifestations. Most patients [54(69.23%)] were treated with low molecular weight heparin injection. Multivariate logistic regression analysis revealed that lung adenocarcinoma (*OR*=2.177, 95%*CI* 1.515–3.129), chemotherapy (*OR*=11.531, 95%*CI* 2.988–44.498), central venous catheterization (*OR*=4.531, 95%*CI* 1.524–13.474), D-dimer (*OR*=5.562, 95%*CI* 2.796–11.067) and performance status(PS) score (*OR*=2.149, 95%*CI* 1.301–3.549) were risk factors affecting the VTE occurrence in the elderly patients with advanced lung cancer, and that serum albumin (*OR*=0.430, 95%*CI* 0.227–0.813) was a protective factor. **Conclusion** The elderly patients with advanced lung cancer have a high incidence rate of VTE, presenting no specific manifestations. The VTE occurrences peak within 6 months after the diagnosis of lung cancer. In addition, lung adenocarcinoma, chemotherapy, central vein catheterization and high PS score increase the risk of VTE. Active detection of plasma D-dimer and serum albumin is significant in the early diagnosis of VTE and improved prognosis of the patients.

【Key words】 aged; lung cancer; venous thromboembolism; risk factors

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82270084).

Corresponding author: Jing Xin, E-mail: Jingxintd2014@163.com

收稿日期: 2023-04-20; 接受日期: 2023-05-31

基金项目: 国家自然科学基金(82270084)

通信作者: 景鑫, E-mail: Jingxintd2014@163.com

老年肺癌是指 60 周岁及以上老年人罹患肺癌,随着我国老龄化社会的到来,老年肺癌患者越来越多,肺癌也成为威胁老年人生命健康的重要元凶^[1]。静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)属于静脉回流受阻性疾病,是癌症病情发展及治疗过程中常见的并发症^[2]。有数据显示,肺癌患者 VTE 发生率为 8.0%~22.6%,VTE 将增加肺癌治疗难度与开销,同时增加肺癌患者死亡风险^[3]。老年人多合并多种慢性基础性疾病,血液高凝状态更明显,加上肿瘤细胞对临近淋巴系统的侵犯及肿瘤对周围血管的压迫,其 VTE 发生风险较其余年龄段更高^[4]。不少老年人因健康意识薄弱,首次确诊时肺癌已发展至晚期,而有临床数据表明,晚期肺癌发生 VTE 的风险更大^[5]。本研究对老年晚期肺癌这一特殊群体的 VTE 现状进行分析,并对其 VTE 高危因素进行探讨,旨在为提高老年晚期肺癌患者生存状态提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择空军军医大学第二附属医院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 270 例老年晚期肺癌患者为研究对象,根据是否并发 VTE,将患者分为 VTE 组($n=78$)与非 VTE 组(NVTE 组, $n=192$)。VTE 诊断:VTE 包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)与肺栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)。其中 DVT 经彩色多普勒超声及静脉血管造影确诊。PTE 诊断参照《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识》(中华医学会心血管病学分会肺血管病学组制定)^[6]中相关诊断标准。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)经病理学或细胞学和免疫组化确诊为肺癌;(3)肺癌 TNM 分期 IV 期;(4)临床资料完整;(5)预计生存期 >3 个月。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)肺癌确诊之前明确 VTE 病史;(3)合并活动性出血;(4)合并血管曲张或其他血管类疾病;(5)合并凝血功能障碍;(6)合并房颤;(7)合并重要器官功能障碍。

1.2 方法

(1)收集患者一般资料,包括性别、年龄、基础性疾病、吸烟史及肺癌病理类型、手术史、化疗史及中心静脉置管情况。(2)收集患者接受内科治疗前 1 个月内的基线实验室检查资料,包括 D-二聚体、血清白蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、血小板分布宽度、血红蛋白、血浆凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)及纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP)。(3)评估患者体能状况(performance status, PS)^[7],PS 分为 0~5 级。0 级:可正常活动不受疾病影响(0 分);1 级:出现轻度肿

瘤临床表现,但自主活动不受疾病影响,可从事轻体能活动(1 分);2 级:出现中度肿瘤临床表现,但可耐受,可自我完成日常生活,白天不到一半时间卧床(2 分);3 级:出现重度肿瘤临床表现,白日多数时间卧床,但仍可站立行走,日常生活不能完全通过自我活动实现(3 分);4 级:肿瘤严重威胁患者生命,导致长期卧床(4 分);5 级:死亡(5 分)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析老年晚期肺癌患者 VTE 发生的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年晚期肺癌 VTE 患者临床特征

270 例老年晚期肺癌患者中,78 例患者出现 VTE,VTE 发生率为 28.89%。其中单纯 DVT 患者占比最多[62(79.49%)],其位置多集中于下肢[52(66.67%)],多数患者在肺癌确诊 6 个月内发现 VTE[71(91.02%)],患者临床表现多样,最常见的临床表现有上肢/下肢肢体增粗、肢体疼痛、胸闷等,选择注射低分子量肝素的患者最多[54(69.23%);表 1]。

表 1 老年晚期肺癌合并 VTE 患者临床特征	
Table 1 Clinical characteristics of elderly patients with advanced lung cancer and VTE ($n=78$)	
Item	n (%)
VTE type	
Simple DVT	62 (79.49)
Simple PTE	9 (11.54)
DVT with PTE	7 (8.97)
Lesion location of simple DVT	
Lower extremity	52 (66.67)
Upper extremity	7 (8.97)
Internal jugular vein/subclavian vein	3 (3.85)
Onset time	
At the time of lung cancer diagnosis	12 (15.38)
Within 3 months after lung cancer diagnosis	43 (55.13)
Within 3~6 months after lung cancer diagnosis	16 (20.51)
At 6 months after lung cancer diagnosis	7 (8.97)
Clinical manifestation	
Chest distress	33 (42.31)
Chest pain	20 (25.64)
Hemoptysis	23 (29.49)
Cough	22 (28.21)
Upper/lower extremity thickening	40 (51.28)
Extremity pain	28 (35.90)
Increased skin temperature	16 (20.51)
Treatment option	
Low molecular weight heparin injection	54 (69.23)
Low molecular weight heparin+ oral anticoagulant	13 (16.67)
Thrombolytic therapy	5 (6.41)
Vascular stent implantation	6 (7.69)

VTE: venous thromboembolism; DVT: deep venous thrombosis; PTE: pulmonary thromboembolism.

2.2 2 组患者一般人口学资料及临床资料比较

VTE 组与 NVTE 组患者肺癌病理类型比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); VTE 组中接受化疗及中心静脉置管者占比高于 NVTE 组, 血浆 D-二聚体、血浆 FDP 以及 PS 得分高于 NVTE 组, 血清白蛋白水平低于 NVTE 组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$; 表 2)。

2.3 多因素 logistic 回归分析老年晚期肺癌患者 VTE 发生的影响因素

以老年晚期肺癌患者是否并发 VTE 作为因变

量(Y, 未并发 VTE=0, 并发 VTE=1)。以单因素分析中有意义的指标作为自变量, 肺癌病理类型(X1, 其他=1, 小细胞癌=2, 鳞癌=3, 肺腺癌=4), 化疗(X2, 否=0, 是=1), 中心静脉置管(X3, 否=0, 是=1), D-二聚体(X4, 实际水平录入), 血清白蛋白(X5, 实际水平录入), FDP(X6, 实际水平录入), PS 得分(X7, 实际水平录入), 纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示肺腺癌、化疗、中心静脉置管、D-二聚体及 PS 得分是老年晚期肺癌发生 VTE 的危险因素, 血清白蛋白是 VTE 发生的保护因素(表 3)。

表 2 2 组患者一般人口学资料及临床资料比较

Table 2 Comparison of general demographic data and clinical data between two groups

Item	VTE group($n=78$)	NVTE group($n=192$)	χ^2/t	P value
Gender[$n(\%)$]			0.110	0.740
Male	46(58.23)	109(56.77)		
Female	32(40.51)	83(43.23)		
Age[$n(\%)$]			0.329	0.566
60–75 years	33(41.77)	74(38.54)		
>75 years	45(56.96)	118(61.46)		
Underlying disease[$n(\%)$]				
T2DM	16(20.25)	35(18.23)	0.189	0.664
Hypertension	21(26.58)	47(24.48)	0.176	0.675
Coronary heart disease	11(13.92)	35(18.23)	0.668	0.414
COPD	10(12.66)	29(15.10)	0.234	0.629
Smoking[$n(\%)$]	33(41.77)	87(45.31)	0.203	0.652
Pathological type of lung cancer[$n(\%)$]			9.880	0.020
Lung adenocarcinoma	73(92.41)	150(78.13)		
Squamous cell carcinoma	1(1.27)	17(8.85)		
Small cell carcinoma	2(2.53)	17(8.85)		
Others	2(2.53)	8(4.17)		
Driver gene mutation[$n(\%)$]	26(32.91)	55(28.65)	0.580	0.446
Surgery[$n(\%)$]	7(8.86)	14(7.29)	0.219	0.640
Chemotherapy[$n(\%)$]	77(97.47)	177(92.19)	4.243	0.039
Central venous catheteration[$n(\%)$]	70(88.61)	141(73.44)	8.636	0.003
D-D(ng/mL , $\bar{x}\pm s$)	877.45 $\pm$ 113.15	315.58 $\pm$ 68.74	49.852	<0.001
Serum albumin(g/L , $\bar{x}\pm s$)	33.48 $\pm$ 4.63	40.16 $\pm$ 5.37	9.626	<0.001
White blood cell($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	7.48 $\pm$ 1.33	7.75 $\pm$ 1.46	1.412	0.159
Neutrophil($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	5.11 $\pm$ 1.43	4.89 $\pm$ 1.15	1.325	0.186
Blood platelet($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	250.15 $\pm$ 31.57	249.77 $\pm$ 33.45	0.086	0.932
Hemoglobin(g/L , $\bar{x}\pm s$)	133.43 $\pm$ 25.58	134.11 $\pm$ 27.44	0.188	0.851
PT(s , $\bar{x}\pm s$)	12.15 $\pm$ 2.44	11.98 $\pm$ 2.38	0.528	0.598
APTT(s , $\bar{x}\pm s$)	30.03 $\pm$ 6.54	29.88 $\pm$ 6.35	0.174	0.862
FDP(mg/L , $\bar{x}\pm s$)	3.61 $\pm$ 1.66	2.65 $\pm$ 0.45	7.390	<0.001
PS score(points, $\bar{x}\pm s$)	1.98 $\pm$ 0.35	1.16 $\pm$ 0.18	25.296	<0.001

VTE: venous thromboembolism; NVTE: non-venous thromboembolism; T2DM: type 2 diabetes mellitus; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; D-D: D-dimer; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; FDP: fibrin degradation product; PS: performance status.

表 3 多因素 logistic 回归分析老年晚期肺癌患者 VTE 发生的影响因素
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of VTE in elderly patients with advanced lung cancer

Factor	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P value
Lung adenocarcinoma	0.778	0.185	17.685	2.177	1.515-3.129	<0.001
Chemotherapy	2.445	0.689	12.593	11.531	2.988-44.498	<0.001
Central venous catheteration	1.511	0.556	7.385	4.531	1.524-13.474	0.007
Plasma D-D	0.716	0.351	23.901	5.562	2.796-11.067	<0.001
Serum albumin	-0.844	0.325	6.744	0.430	0.227-0.813	0.010
FDP	1.311	0.754	3.023	3.710	0.846-16.262	0.083
PS score	0.765	0.256	8.930	2.149	1.301-3.549	0.003

VTE: venous thromboembolism; D-D: D-dimer; FDP: fibrin degradation product; PS: performance status.

3 讨 论

VTE 是活动性癌症或癌症病史患者的第二大常见死因,其发病隐匿,易被误诊或漏诊,但 VTE 会增加患者短期内死亡风险^[8]。据国际癌症研究中心全球癌症统计数据表示,2020 年肺癌新增病例高达 220 万,死亡病例接近 179 万^[9]。肺癌是我国发病率最高的恶性肿瘤之一,且其死亡率远远超出全球平均水平。由于我国老龄化社会的到来,确诊的老年肺癌患者占比较高。与中青年相比,老年人机体各器官功能衰退,抵抗力及治疗耐受力均下降,血液黏稠度上升,VTE 发生风险更高^[10]。而不少老年人健康意识薄弱,首次确诊时肺癌已发展至晚期,预后通常不佳,降低老年晚期肺癌患者各种并发症风险,在提高患者生存质量、缓解医疗压力中具有重要意义。

由于晚期肺癌多伴有器官转移,患者体能状态差,需长时间卧床,加上肿瘤转移对凝血系统产生的影响,晚期肺癌患者易出现高凝状态,发生 VTE 的概率也更高。本研究中,VTE 发生率为 28.89%,高于陈国连等^[11]报道的 12.39%,提示老年晚期肺癌患者 VTE 发生率更高。本研究中患者临床表现多样,包括上肢/下肢肢体增粗、肢体疼痛及胸闷、胸痛、咳嗽等非特异性表现,这也是导致 VTE 漏诊及误诊的重要原因。此外,本研究中,共 91.02% 的患者在肺癌确诊后 6 个月内并发 VTE,提示肺癌确诊后 6 个月内是 VTE 的高发时期。

多因素 logsitic 回归分析提示,肺腺癌、化疗、中心静脉置管、D-二聚体、血清白蛋白及 PS 得分是影响老年晚期肺癌发生 VTE 的相关因素。(1)肺腺癌。本研究中,肺腺癌并发 VTE 的风险是其他病理类型的 2.177 倍,这与洪娇等^[12]研究结论相似。肺腺癌易并发 VTE,与肺腺癌细胞可产生组织蛋白酶、选择性 P 蛋白及 L-蛋白等黏蛋白进而激活凝血系统相关^[13]。故临床应注重肺腺癌患者的 VTE 监

测。(2)化疗。化疗在杀死恶性肿瘤的过程中会释放大量的促凝物质及炎症因子,且化疗药物的肝脏毒性将对肝脏凝血物质的生成产生影响,这是化疗增加 VTE 发病风险的原因。(3)中心静脉置管。中心静脉置管减少了反复穿刺带来的痛苦,但与此同时,长时间置管会增加血管内皮损伤程度,导致血流速度变缓,增加 VTE 发生率。故应注重行中心静脉置管的老年晚期肺癌患者的静脉置管管理,加强静脉置管的日常评估与护理。(4)血浆 D-二聚体水平。D-二聚体是纤维蛋白的最小降解产物,癌症患者普遍存在血浆 D-二聚体水平升高现象,这可能与癌症患者体内组织因子诱导纤维蛋白大量形成、间接激活凝血级联反应相关^[14]。血浆 D-二聚体水平可反映患者促凝血状态,其水平与 VTE 形成风险之间呈正相关,故积极检测血浆 D-二聚体在评估 VET 发生风险中具有重要意义。(5)血清白蛋白。本研究中,血清白蛋白水平是老年晚期肺癌 VTE 发生的保护因素。白蛋白水平过低在促进 VTE 发生中的作用机制尚不明确,但有学者认为,白蛋白具有抗凝血功效,可与纤维蛋白相互作用,转移至止血过程中血小板沉积,降低纤维蛋白原活性,且白蛋白还可能通过结合抗凝血酶,增强凝血因子 Xa 功能,促进 VTE 发生^[15]。(6)PS 评分。本研究结果显示,PS 评分越高,老年晚期肺癌患者 VTE 发生风险越高。PS 评分可有效反映癌症对患者机体状态的影响,PS 得分越高,患者卧床时间越长,自主活动能力越差,也进一步增加了血液黏稠度,增加 VTE 形风险。故应注重 PS 评分过高者的 VTE 监测。

综上所述,老年晚期肺癌患者 VTE 发病率高,且缺乏特异性表现,肺癌确诊后 6 个月内是 VTE 发生的高峰时期,此外,肺腺癌、化疗、中心静脉置管及 PS 评分高将增加 VTE 发病风险,而积极检测血浆 D-二聚体、血清白蛋白水平,尽早诊断 VTE,对于改善患者预后具有一定意义。

【参考文献】

- [1] Lung Cancer Specialty Committee of Chinese Elderly Health Care Association, Enhanced Recovery after Surgery Specialty Committee of Tianjin Medical and Health Association. Consensus of Chinese experts on nursing of lung cancer in the elderly (2022 Ed) [J]. Chin J Lung Cancer, 2023, 26(3): 177-192. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2023.102.05.
- [2] Zheng LX, Li L, Huang JH, *et al.* Venous thromboembolism in patients with severe lung cancer: a narrative review [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(6): 6957-6967. DOI: 10.21037/apm-21-1281.
- [3] Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, *et al.* Osimertinib-related venous thromboembolism in non-small lung cancer [J]. Thromb Res, 2022, 210: 63-66. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.12.019.
- [4] Hartman LR, Nurmeev I, Svirin P, *et al.* A phase 2 pharmacodynamic dose-finding, safety, and efficacy study of dalteparin for pediatric venous thromboembolism treatment in children with and without cancer [J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69(8): 764-772. DOI: 10.1002/pbc.29764.
- [5] Akhtar-Danesh GG, Akhtar-Danesh N, Shargall Y. Venous thromboembolism in surgical lung cancer patients: a provincial population-based study [J]. Ann Thorac Surg, 2022, 114(3): 890-897. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.10.018.
- [6] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005.
- [7] Rocha BMM, Dolan RD, Paiva CE, *et al.* Inflammation and performance status: the corner stones of prognosis in advanced cancer [J]. J Pain Symptom Manage, 2023, 65(4): 348-357. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2022.11.021.
- [8] Khan F, Tritschler T, Kahn SR, *et al.* Venous thromboembolism [J]. Lancet, 2021, 398(10294): 64-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1.
- [9] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, *et al.* CROWN trial investigators. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced *ALK*-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2018-2029. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187.
- [10] Fort P, Beg K, Betensky M, *et al.* Venous thromboembolism in premature neonates [J]. Semin Thromb Hemost, 2022, 48(4): 422-433. DOI: 10.1055/s-0041-1740267.
- [11] 陈国连, 张小芳, 赵志莹, 等. 肺癌术后静脉血栓栓塞影响因素的 Logistic 回归模型构建及临床预测价值 [J]. 护理实践与研究, 2021, 18(24): 3635-3639. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2021.24.001.
- [12] 洪娇, 程弯弯, 王艳丽, 等. 96 例肺腺癌伴发静脉血栓栓塞症危险因素分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(9): 1234-1239. DOI: 10.7655/NYDXBNS20180913.
- [13] Cai YS, Dong HH, Li XY, *et al.* Incidence of venous thromboembolism after surgery for adenocarcinoma *in situ* and the validity of the modified Caprini score: a propensity score-matched study [J]. Front Oncol, 2022, 12: 976988. DOI: 10.3389/fonc.2022.976988.
- [14] Dong L, Han W, Xiong G, *et al.* Prediction value of plasma D-dimer level changes on venous thromboembolism during pregnancy [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 7486-7490. DOI: 10.1080/14767058.2021.1949706.
- [15] Li X, Xie X, Zhao Y, *et al.* Some points for the KDIGO 2021 guideline for prophylactic anticoagulation in membranous nephropathy: is it clear enough for us to follow? [J]. Nephron, 2023, 147(3-4): 193-198. DOI: 10.1159/000525913.

(编辑: 郑真真)