

抗凝药防治急性静脉血栓栓塞症的有效性和安全性的系统评价和网状 Meta 分析

Efficacy and safety of anticoagulants for the prevention and treatment of acute venous thromboembolism: Systematic review and network Meta – analysis

何世伟^{1a}, 吴亚飞^{1a}, 赵 丽^{1b},
叶辉铭^{1a, 1b, 2}

(1. 厦门大学, a. 公共卫生学院; b. 医学院, 福建 厦门 361102; 2. 厦门市妇幼保健院 医学检验科, 福建 厦门 361003)

HE Shi – wei^{1a}, WU Ya – fei^{1a},
ZHAO Li^{1b}, YE Hui – ming^{1a, 1b, 2}

(1. a. School of Public Health; b. Medical College, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xiamen's Maternal and Child Health Care Hospital, Xiamen 361003, Fujian Province, China)

收稿日期: 2018 – 08 – 03

修回日期: 2018 – 10 – 26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81472031; 81101331); 福建省卫生系统中青年骨干人才重点项目基金资助项目 (2015 – ZQN – ZD – 32); 厦门市第二批青年创新创业人才基金资助项目 (2015 – A – 03)

作者简介: 何世伟 (1993 –) , 男, 硕士研究生, 主要从事表观遗传药理学研究

通信作者: 叶辉铭, 副教授, 副主任技师, 硕士生导师

Tel: (0592) 2662071

E – mail: yehuiming@xmu.edu.cn

摘要:目的 系统评价新型抗凝口服药 (NOACs) 和传统抗凝药防治急性静脉血栓栓塞症 (VTE) 的有效性和安全性。方法 系统检索 2018 – 03 – 10 之前 PubMed、EmBase、Cochrane Library 等数据库, 纳入 NOACs 防治急性 VTE 的随机对照试验 (RCT) 共 12 篇, 涉及患者 42343 例 (试验组 21162 例, 对照组 21181 例), 进行数据提取和质量评价后, 用 R 软件和 Stata 软件进行直接比较和网状 Meta 分析。结果 NOACs 与传统抗凝药物的有效性相比, 总静脉血栓与相关死亡事件的发生率差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。安全性: 阿哌沙班组 (10 mg bid) 与阿哌沙班组 (2.5 mg bid)、利伐沙班组 (10 mg od)、利伐沙班组 (15 mg bid) 和标准治疗组 ($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) 这 4 组相比, 重大出血及临床相关非重大出血事件的发生率显著降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。达比加群酯组 (150 mg bid)、依度沙班组 (30 or 60 mg qd) 与华法林组 ($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) 相比, 重大出血及临床相关非重大出血事件的发生率显著降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结论 NOACs 防治急性 VTE 的有效性具有和传统抗凝药物同样的效果, 且 NOACs 的安全性优于标准治疗和 华法林。

关键词: 新型抗凝口服药; 传统抗凝药; 急性静脉血栓; 网状 Meta 分析

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.02.020

中图分类号: R973.2 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2019)02-0165-05

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of novel oral anticoagulants (NOACs) and traditional anticoagulants for the prevention and treatment of acute venous thromboembolism (VTE). **Methods** PubMed, EmBase, Cochrane Library, and other databases were systematically searched up to March 10, 2018. Randomized controlled trials (RCT) for the prevention and treatment of acute VTE by the inclusion of NOACs were selected. Totally of 12 trials were included. The 42343 cases were included in this study, including 21162 cases accepted NOACs (treatment group), other 21181 cases accepted other drugs (control group). The direct comparison and the network meta-analysis were carried out by using R and Stata software after data extraction and quality evaluation. **Results** In terms of efficacy, there was no significant difference in the incidence of total venous thrombosis and related deaths between the NOACs and traditional anticoagulants (all $P > 0.05$). In terms of safety, apixaban group (10 mg bid) compared with apixaban group (2.5 mg bid), rivaroxaban group (10 mg od), rivaroxaban group (15 mg bid), and standard treatment group ($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) respectively,

the incidence of major bleeding and clinically relevant non - major bleeding was lower ,the difference were significant (all $P < 0.05$). The incidence of major bleeding and clinically relevant non - major bleeding in dabigatran(150 mg *bid*) group and edoxaban(30 or 60 mg *qd*) group was lower than that in the warfarin group($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) ,the difference were significantly (all $P < 0.05$). **Conclusion** The NOACs has the same effect as traditional anticoagulants in the prevention and treatment of acute VTE. In terms of safety , the NOACs is superior to standard therapy and warfarin.

Key words: novel oral anticoagulant; traditional anticoagulant; acute venous thromboembolism; network Meta - analysis

静脉血栓栓塞症(VTE) 与生存率降低和医疗成本相关,且易复发^[1-2]。VTE 发病 5 ~ 10 d 属于急性期,该阶段如不及时治疗,约 1/3 患者会死亡^[3]。根据临床指南^[4],除传统抗凝药以外,新型抗凝口服药(NOACs) 也可用于治疗急性 VTE。目前缺乏比较不同 NOACs 之间治疗急性 VTE 的研究。为此,本研究用贝叶斯网状 Meta 分析,间接比较不同 NOACs 治疗急性 VTE 的有效性和安全性。

资料和方法

1 资料来源及检索

系统检索 2018 - 03 - 10 之前 PubMed、EmBase、Cochrane Library、中国知网数据库、万方数据库、维普数据库中关于 NOACs 的安全性和有效性对比的随机对照试验(RCT) 的文献。中文检索词为“静脉血栓栓塞性疾病”“深静脉血栓”“肺静脉血栓”“新型抗凝口服药”“达比加群酯”“阿哌沙班”“利伐沙班”“依度沙班”等。英文检索词为“venous thromboembolism”“deep vein thrombosis”“pulmonary embolism”“new oral anticoagulants”“dabigatran”“apixaban”“rivaroxaban”“edoxaban”等。

2 文献纳入与排除标准

纳入标准 ①随机对照试验,比较 NOACs 与对照组(低分子肝素、华法林等) 的效果; ②已诊断有急性 VTE 的样本人群,既可能是深静脉血栓,也可能是肺栓塞,或者两者兼而有之; ③结局指标: 总静脉血栓以及相关死亡(有效性) 和重大出血或临床相关非重大出血(安全性) 的发生率。

排除标准 ①研究设计为非随机对照试验; ②不以上述指标为结局的研究; ③重复文献、无法获得原文或准确提取数据的研究。

3 质量评价和资料提取

本研究由两名研究者按照纳入标准和排除标准筛选文献、提取文献信息,包括: 患者信息、干预措施、随访时间、安全性和有效性结局发生情况等。按照改

良版 Jadad 评分表对文献进行质量评价,评估偏倚风险。期间每一步进行交叉核对,如果遇到分歧可进行讨论或征求第三人的意见。

4 Meta 分析处理

4.1 统计量选择与处理

以总静脉血栓以及相关死亡事件(有效性) 和重大出血或临床相关非重大出血事件(安全性) 的发生率为统计指标,用相对危险度(RR) 作为效应量,计算 95% 可信区间(CI) 。

4.2 直接 Meta 分析

采用 R 软件中 Meta 包中 metabin 命令对结局指标进行 Meta 分析,同时进行异质性检验^[5]。采用 χ^2 检验和 I^2 检验检测结果的异质性,当 $P \geq 0.1$ $I^2 \leq 50\%$ 用固定效应模型分析; 反之,使用随机效应模型。

4.3 网状 Meta 分析

通过 Stata14.0 软件 network 命令绘制网络关系图,展示不同干预措施之间存在的关系^[6]。网状 Meta 分析采用 R 软件中 gemtc 包中的 mtc.model 命令,对结局指标进行基于贝叶斯法的网状 Meta 分析^[7]。通过 mtc.anohc 命令,进行异质性检验; 不一致性检验通过 stata 14.0 软件中 network sidesplit all 命令实现^[8], 当 $P < 0.05$ 时认为不一致性明显; 通过 R 软件中 gemtc 包中 rank.probability 命令^[7] 获得的等级概率排序图,等级概率排序结果用于辅助判断干预措施相对治疗结果。

结 果

1 检索结果

1.1 文献检索情况

初步检索文献 1471 篇,通过 Endnote X8 软件的查重功能以及手工筛选去除重复文献 333 篇; 通过阅读文献题目和摘要去除文献 1023 篇(综述、评论、会议文章: 329 篇; 其他无关研究: 694 篇); 剩余 115 篇通过阅读全文后排除 103 篇(综述会议文章: 8 篇; 指标不符合或数据不全: 54 篇; 其他: 41 篇), 最终纳入符合标准的文献共 12 篇。

1.2 纳入研究的基线资料

共纳入 12 篇 RCT 研究,涉及患者 42343 例,其中实验组 21162 例,对照组 21181 例。包含达比加群酯的研究为 2 篇^[9-10],利伐沙班 5 篇^[11-15],

阿哌沙班 3 篇^[16-18],依度沙班 2 篇^[19-20],分别与标准治疗(低分子肝素联合华法林)、华法林、磺达肝癸钠做比较,研究的基线特征见表 1。

各网络关系图,见图 1。

表 1 纳入研究基线特征

Table 1 General information of the included studies

Study	Treatment	Dose	Control	Dose	Duration of follow-up	Study design	Age(year)		Female(%)	
							Treatment/control	Treatment/control		
SCHULMAN <i>et al</i> 2014 ^[9]	D	150 mg <i>bid</i>	W	ADJ	6 M	RA ,CO ,DB ,DD	54.7 ± 16.2 / 55.1 ± 16.3		39/39.8	
SCHULMAN <i>et al</i> 2009 ^[10]	D	150 mg <i>bid</i>	W	ADJ	6 M	RA ,CO ,DB	55.0 ± 15.8 / 54.4 ± 16.2		42/41.1	
RUPERT <i>et al</i> 2010 ^[11]	R	15 mg <i>bid</i>	S	ADJ	12 M	RA ,CO	55.8 ± 16.4 / 56.4 ± 16.3		42.6/43.7	
DING <i>et al</i> 2017 ^[12]	R	10 mg <i>od</i>	W	ADJ	12 M	RA ,CO	82.4 ± 5.9 / 82.4 ± 5.2		22.7/17.4	
BLLER <i>et al</i> 2012 ^[13]	R	15 mg <i>bid</i>	S	ADJ	12 M	RA ,CO	57.9 ± 7.3 / 57.5 ± 7.2		45.9/48.3	
WEATENDORF <i>et al</i> 2017 ^[14]	R	10 mg <i>od</i>	F	2.5 mg <i>qd</i>	3 M	RA ,CO	61 (51 - 73) / 61 (50 - 70)		58/63	
COHEN <i>et al</i> 2013 ^[15]	R	10 mg <i>od</i>	S	ADJ	35 d	MU ,RA ,CO ,DB	71/71		44.4/47.3	
AGNELLI <i>et al</i> 2013 ^[16]	A	10 mg <i>bid</i>	S	ADJ	6 M	RA ,CO ,DB	57.2 ± 16.0 / 56.7 ± 16.0		41.7/40.9	
GOLDHABER <i>et al</i> 2011 ^[17]	A	2.5 mg <i>bid</i>	S	ADJ	3 M	MU ,RA ,CO ,DB	66.8 ± 12.0 / 66.7 ± 12.0		50.0/51.8	
NAKAMURA <i>et al</i> 2015 ^[18]	A	10 mg <i>bid</i>	S	ADJ	6 M	RA ,CO	64.3 ± 13.40 / 66.1 ± 17.72		45.0/57.5	
LLER <i>et al</i> 2013 ^[19]	E	30 mg or 60 mg <i>qd</i>	W	ADJ	12 M	RA ,CO ,DB	55.7 ± 16.3 / 55.9 ± 16.2		57.3 /57.2	
HISATAKE <i>et al</i> 2017 ^[20]	E	30 mg or 60 mg <i>qd</i>	F	2.5 mg <i>qd</i>	0.5 M	RA ,CO	67 ± 17 / 72 ± 13		64/56	

A: Apixaban; D: Dabigatran Eteixilate; E: Edoxaban; R: Rivaroxaban; W: Warfarin; S: Standard - therapy; F: Fondaparinux; M: Month; d: Day; RA: Randomized; CO: Controlled; DB: Double - blind; MU: Multicenter; DD: Double - dummy; ADJ: Adjustment of the dose to maintain the international normalized ratio (INR) between 2.0 and 3.0

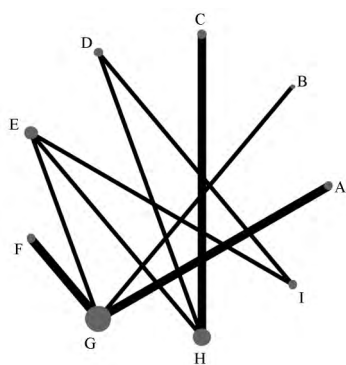


图 1 网络关系图

Figure 1 Network diagram

A: Apixaban(10 mg *bid*); B: Apixaban(2.5 mg *bid*); C: Dabigatran Eteixilate(150 mg *bid*); D: Edoxaban(30 mg or 60 mg *qd*); E: Rivaroxaban(10 mg *od*); F: Rivaroxaban(15 mg *bid*); G: Standard - therapy(2.0 ≤ INR ≤ 3.0); H: Warfarin(2.0 ≤ INR ≤ 3.0); I: Fondaparinux (2.5 mg *qd*)

2 质量评价

用改良版 Jadad 评分表对纳入的 12 篇文献进行质量评分,结果显示:高质量文献共计 10 篇,都对随机序列产生、随机化隐藏、撤出和退出情况进行了详细描述;但其中 4 篇未应用盲法。低质量文献共计 2 篇,未详细描述随机序列产生、随机化隐藏方法,因此所纳入文献总体质量较高,存在选择性偏倚、实施性偏倚可能性较低。见表 2。

3 Meta 分析结果

3.1 直接 Meta 分析结果

有效性:异质性检验结果显示,利伐沙班(15 mg *bid*)比标准治疗组(2.0 ≤ INR ≤ 3.0) ($I^2 = 61.90\%$, $P = 0.11$),虽然 $P > 0.1$,但 $I^2 > 50\%$,因此仍采用随机效应模型;其他组($I^2 = 0$, $P > 0.10$),采用固定效应

表2 改良版 Jadad 评分结果

Table 2 Score of improved Jadad

Study	Score of improved Jadad				
	G	H	M	W	Total
SCHULMAN <i>et al</i> 2014 ^[9]	2	2	1	1	6
SCHULMAN <i>et al</i> 2009 ^[10]	2	2	2	1	7
RUPERT <i>et al</i> 2010 ^[11]	2	2	0	1	5
DING <i>et al</i> 2017 ^[12]	1	1	0	0	2
BLLER <i>et al</i> 2012 ^[13]	2	2	0	1	5
WEATENDORF <i>et al</i> 2017 ^[14]	2	2	0	1	5
COHEN <i>et al</i> 2013 ^[15]	2	2	2	1	7
AGNELLI <i>et al</i> 2013 ^[16]	2	2	2	1	7
GOLDHABER <i>et al</i> 2011 ^[17]	2	2	2	1	7
NAKAMURA <i>et al</i> 2015 ^[18]	2	2	0	1	5
LLER <i>et al</i> 2013 ^[19]	2	1	1	1	5
HISATAKE <i>et al</i> 2017 ^[20]	1	1	0	1	3

1-3: Points are considered low quality; 4-7: Points are considered high quality; G: Generation of random sequences; H: Hidden randomization; M: Method of blind; W: Withdrawal and drop out

模型。Meta 分析结果显示,利伐沙班(10 mg *od*)和标准治疗组($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)比较 [RR = 0.77, 95% CI (0.62; 0.96)] 降低了发生静脉血栓及相关死亡的风险;利伐沙班(10 mg *od*)和华法林组($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)比较 [RR = 0.26, 95% CI (0.08; 0.86)] 降低了发生静脉血栓及相关死亡的风险。其他新型抗凝口服药和标准治疗、华法林、磺达肝癸钠相比,发生静脉血栓及相关死亡的风险,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

安全性:根据异质性检验结果($I^2 = 0$, $P > 0.10$),采用固定效应模型,Meta 分析结果显示,阿哌沙班(10 mg *bid*)和标准治疗组($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)比较 [RR = 0.44, 95% CI (0.35; 0.54)] 降低了发生重大出血及临床相关非重大出血的风险;达比加群酯(150 mg *bid*) [RR = 0.63, 95% CI (0.51; 0.78)] 和依度沙班(30 mg or 60 mg *qd*) [RR = 0.83, 95% CI (0.72; 0.95)] 和华法林组($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)相比,降低了发生重大出血及临床相关非重大出血的风险;但是利伐沙班(10 mg *od*)和标准治疗($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)相比 [RR = 2.87, 95% CI (2.00; 5.16)] 增加了发生重大出血及临床相关非重大出血的风险;其他新型抗凝口服药和标准治疗、华法林、磺达肝癸钠相比,安全性差异无统计学意义。

3.2 网状 Meta 分析与不一致性检验

有效性:大部分结果与直接比较一致,局部不一致表现在:在直接比较中,利伐沙班(10 mg *od*)与标准治疗($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)、华法林($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),经不一致

性检验的结果显示: P 值分别为 0.991、0.998,没有证据表明网络存在不一致性。其余各组的 NOACs 同标准治疗、华法林、磺达肝癸钠相比,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

安全性:阿哌沙班(10 mg *bid*)同阿哌沙班(2.5 mg *bid*) [RR = 0.37, 95% CI (0.17; 0.72)]、利伐沙班(10 mg *od*) [RR = 0.18, 95% CI (0.08; 0.34)]、利伐沙班(15 mg *bid*) [RR = 0.46, 95% CI (0.24; 0.78)]、标准治疗($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) [RR = 0.44, 95% CI (0.26; 0.66)]这4组相比,降低了发生重大出血及临床相关非重大出血事件的风险。达比加群酯(150 mg *bid*)同华法林组($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)相比 [RR = 0.64, 95% CI (0.43; 0.95)] 降低了发生重大出血及临床相关非重大出血事件的风险。利伐沙班(10 mg *od*)同利伐沙班(15 mg *bid*) [RR = 2.6, 95% CI (1.35; 4.99)]、标准治疗($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) [RR = 2.48, 95% CI (1.44; 4.25)]相比,增加了发生重大出血及临床相关非重大出血事件的风险;大部分结果与直接比较一致。局部不一致表现在:在直接比较中,依度沙班(30 mg or 60 mg *qd*) 和华法林($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)比较,差异有统计学意义,经不一致性检验, $P = 0.465$,没有证据表明网络存在不一致性。其他 NOACs 和标准治疗、华法林、磺达肝癸钠之间比较,安全性差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3.3 等级概率排序

有效性:相对治疗效果排序为磺达肝癸钠(2.5 mg *qd*) > 阿哌沙班(10 mg *bid*) > 阿哌沙班(2.5 mg *bid*) > 依度沙班(30 mg or 60 mg *qd*) > 利伐沙班(15 mg *bid*) > 利伐沙班(10 mg *od*) > 达比加群酯(150 mg *bid*) > 华法林($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) > 标准治疗($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$)。

安全性:相对安全效果排序为达比加群酯(150 mg *bid*) > 阿哌沙班(10 mg *bid*) > 磺达肝癸钠(2.5 mg *qd*) > 依度沙班(30 mg or 60 mg *qd*) > 华法林($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) > 阿哌沙班(2.5 mg *bid*) > 利伐沙班(15 mg *bid*) > 标准治疗($2.0 \leq \text{INR} \leq 3.0$) > 利伐沙班(10 mg *od*)。

讨 论

选择总静脉血栓以及相关死亡和重大出血或临床相关非重大出血的发生率作为首要指标,该指标广泛应用在临床随机对照研究^[10,16]和 Meta 分析^[21-22]中。NOACs 在防治急性 VTE 的有效性方面与维生素 K 拮抗剂差异无统计学意义^[23]。HULLE 等^[22]研究

和孙虎等^[24]研究均证实了同样的结果。NOACs 和标准治疗(低分子肝素联合华法林)相比有效性相同,且更安全^[25]。研究显示^[21],在防治癌症患者急性 VTE 中,NOACs 具有更有利的效益风险比。

本研究结果显示,有效性: NOACs 和传统抗凝药物相比,具有相同的有效性,等级概率排序中,磺达肝癸钠相对治疗效果排列第一;但本次研究纳入磺达肝癸钠的研究数目和样本量都较少,最终结论应该以 RR 以及 95% CI 为准^[26]。安全性:阿哌沙班(10 mg bid)同阿哌沙班(2.5 mg bid)、利伐沙班(10 mg od)、利伐沙班(15 mg bid)和标准治疗相比,降低了出血风险;达比加群酯(150 mg bid)同华法林(2.0 ≤ INR ≤ 3.0)相比,降低了出血风险;利伐沙班(10 mg od)同利伐沙班(15 mg bid)和标准治疗(2.0 ≤ INR ≤ 3.0)相比,增加了出血风险。本次研究结果符合先前研究和治疗指南建议。

本研究只纳入了英文和中文文章,可能存在文献选择偏倚;纳入文献中 RCT 研究数量、种类及样本量不足,可能对研究结果带来一定的不确定性;纳入研究中的次要指标无法用贝叶斯网状 Meta 分析。

参考文献:

- [1] HEIT J A, SPENCER F A, WHITE R H. The epidemiology of venous thromboembolism [J]. *J Thrombosis Thrombolysis*, 2016, 41(1): 3-14.
- [2] TAPSON V F. Advances in the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism [J]. *F1000 Med Reports*, 2012, 4(9): 1-11.
- [3] 汪志超, 方宏. 新型口服抗凝药防治急性静脉血栓栓塞症的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(9): 7-12.
- [4] STREIFF M B, AGNELLI G, CONNORS J M, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. *J Thrombosis Thrombolysis*, 2016, 41(16): 32-67.
- [5] 蒋文瀚, 陈炳为, 郑建光, 等. R 语言 meta 包在 Meta 分析中的应用 [J]. *循证医学*, 2011, 11(5): 305-309.
- [6] 汪徐林, 秦正积, 陆益花, 等. Stata 软件在网状 Meta 分析中的应用 [J]. *现代预防医学*, 2016, 43(19): 3461-3464, 3482.
- [7] 张超, 董圣杰, 曾宪涛. R 软件 gemtc 程序包在网状 Meta 分析中的应用 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(10): 1258-1264.
- [8] 张天嵩. Stata 软件 network 组命令在网状 Meta 分析中的应用 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(11): 1352-1356.
- [9] SCHULMAN S, KAKKAR A K, GOLDBERGER S Z, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129(7): 764-772.
- [10] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR A, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [J]. *New Eng J Med*, 2009, 361(24): 2342-2352.
- [11] RUPERT B, SCOTT D B, BENJAMIN B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [J]. *New Eng J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [12] 丁宇, 徐昆, 司全金, 等. 利伐沙班预防高龄老年血栓性疾病的有效性和安全性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(32): 788-791.
- [13] BELLER H, PRINS M, LENSIN A, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [J]. *New Eng J Med*, 2012, 366(14): 1287-1297.
- [14] WESTENDORF J B, SCHELLONG S, GERLACH H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 3026(17): 105-113.
- [15] COHEN A, SPIRO T B, LLER H, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients [J]. *New Eng J Med*, 2013, 368(6): 513-523.
- [16] AGNELLI G, BULLER H R, COHEN A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism [J]. *New Eng J Med*, 2013, 369(9): 799-808.
- [17] GOLDBERGER S, LEIZOROVICZ A, KAKKAR A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients [J]. *New Eng J Med*, 2011, 365(23): 2167-2177.
- [18] NAKAMURA M, NISHIKAWA M, KOMURO I, et al. Apixaban for the treatment of Japanese subjects with acute venous thromboembolism (Amplify-J study) [J]. *Circ J*, 2015, 79(6): 1230-1236.
- [19] LLER H B, DÈCOUSUS H, GROSSO M, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism [J]. *New Eng J Med*, 2013, 369(15): 1406-1415.
- [20] HISATAKE S, KABUKI T, KIUCHI S, et al. Short-term subcutaneous fondaparinux and oral edoxaban for acute venous thromboembolism [J]. *Circ J*, 2017, 81(6): 855-861.
- [21] DI MINNO M N D, AGENO W, LUPOLI R, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3): 1-5.
- [22] HULLE T, KOOIMAN J, EXTER P L, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thrombosis Haemostasis*, 2014, 12(3): 320-328.
- [23] FOX B D, KAHN S R, LANGLEBEN D, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Br Med J*, 2012, 345(7948): 1-10.
- [24] 孙虎, 张莹, 叶远征, 等. 口服新型凝血酶抑制剂与维生素 K 拮抗剂比较治疗急性静脉血栓栓塞的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(1): 14-18.
- [25] GOMEZ-OUTES A, TERLEIRA-FERNANDEZ A I, LECUMBERRI R, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(4): 774-782.
- [26] 易跃雄, 张蔚, 刘小媛, 等. 网状 Meta 分析图形结果解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(1): 103-109.

(本文编辑 权菊香)