

· 研究报告 ·

7种新型口服抗凝药预防全髋、膝关节置换术后静脉血栓栓塞症的网状Meta分析

杨 婕¹, 温 华¹, 马 冰², 孙 晶³ (1. 中国医科大学附属第一医院呼吸科, 沈阳 110001; 2. 中国医科大学附属第一医院流行病学教研室, 沈阳 110001; 3. 解放军第463医院皮肤科, 沈阳 110042)

[摘要] **目的** 采用网状Meta分析法, 比较7种新型口服抗凝药预防全髋、膝关节置换术后静脉血栓栓塞症作用的有效性。**方法** 检索CBM、Cochrane Library、Pubmed等数据库, 从中提取随机对照试验, 进行质量评价。应用软件Stata12.0, 采用mvmeta程序包分析数据。**结果** 检索相关文献1091篇, 24篇符合标准, 共计40001例患者; 按处方药物用量评价预防静脉血栓栓塞症的有效性。直接比较结果: 利伐沙班、阿哌沙班优于低分子肝素, 结果分别为: $RR=0.56, 95\% CI: 0.40\sim 0.78, P<0.05$; $RR=0.39, 95\% CI: 0.24\sim 0.63, P<0.05$ 。其余5种新型口服抗凝药与低分子肝素比较无显著差别 ($P>0.05$)。间接比较, 结果均优于安慰剂。**结论** 7种新型口服抗凝药预防全髋、膝关节置换术后静脉血栓栓塞症的有效性等级排名: 阿哌沙班最佳, 其次为利伐沙班、依度沙班、Ym150、TAK-442、达比加群酯、贝曲沙班。

[关键词] 新型口服抗凝药; 全髋、膝关节置换术; 静脉血栓栓塞症; 网状Meta分析

[中图分类号] R973⁺.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)06-0541-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.014

Seven kinds of new oral anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty : a net Meta-analysis

YANG Jie¹, WEN Hua¹, MA Bing², SUN Jing³ (1. Department of Pneumology, The First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China, 2. Department of Epidemiology, The First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China; 3. Department of Dermatology, No. 463 Hospital of PLA, Shenyang 110042, China)

[Abstract] **Objective** To assess the efficacy of seven kinds of new oral anticoagulants in prevention of venous thromboembolism in patients after total hip or knee replacement by a network Meta-analysis. **Methods** Randomized clinical trials in databases of CBM, Cochrane Library, Pubmed were searched. The quality of the included studies was assessed. Data were analyzed by Stata12.0 software, and mvmeta program package. **Results** 24 RCTs (in all 1091 articles, 40001 patients) met the criteria. Prevention for VTE with prescribed dosage was evaluated. Following findings, directly, Rivaroxaban and Apixaban were more effective than low molecular weight heparin, results as ($RR=0.56, 95\% CI: 0.40-0.78$), $P<0.05$; ($RR=0.39, 95\% CI: 0.24-0.63$), $P<0.05$. The others compared with LMWH, $P>0.05$, had no statistical significance. Indirectly, these were all superior efficacy to placebo. **Conclusion** Grade rankings of efficacy for seven kinds of NOACs prevented VTE in patients after THR or TKR, Apixaban was best, followed by Rivaroxaban, Edoxaban, Ym150, TAK-442, dabigatran etexilate, Betrixaban.

[Key words] new oral anticoagulants; total hip or knee replacement; venous thromboembolism; network Meta-analysis

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺动脉血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE),是仅次于冠心病和高血压的一类常见心血管疾病,病死率近30%^[1]。全髋、膝关

节置换术(total hip or knee replacement, THR 或 TKR)是VTE的诱因,常需预防性抗凝治疗^[2],选用新型口服抗凝药,如利伐沙班、阿哌沙班、达比加群酯等,应用方便,无需监测凝血指标,但同类药物多,抗凝效果差异无确切比较结果,因此,选取THR或TKR的患者,用网状Meta分析(network Meta-analysis, NMA)评价以上药物的直接及间接比较结果及有效性差异,为合理选择抗凝药物提供理论依据。

[作者简介] 杨 婕, 医师, 硕士。

[通讯作者] 温 华, 副教授, 博士, 研究方向: 左右半结肠直肠癌的精准分子分型诊断模型的建立, Email: 1352920865@qq.com

1 材料与方法

1.1 检索策略

按《Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0)》制定检索策略,在 CNKI、CBM、Cochrane Library、Pubmed、Embase、中国重要会议论文全文、中国博士后学位论文数据库中,以中英文形式检索新型口服抗凝药、THR 或 TKR、VTE、NMA,并以近义词结合的方法对入选文献进行扩大检索。

1.2 纳入与排除标准

选择指南推荐 THR 或 TKR 预防 VTE 推荐剂量的新型口服抗凝药。指南未涉及但正在完善临床研究的新型口服抗凝药,为防止纳入数据少造成结果误差大,以纳入此类药物的多剂量与指南中涉及药物进行比较,见筛选流程图(图 1)。

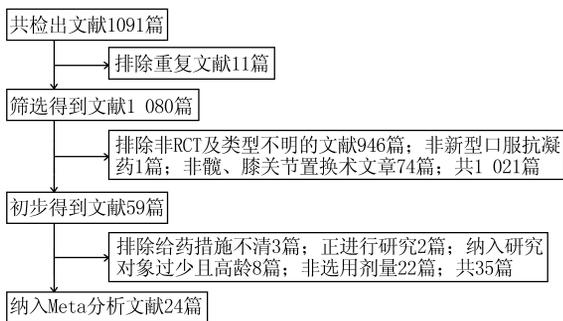


图 1 筛选流程图

1.2.1 纳入标准

- ①语言:中文或英文(时间:2000年至2015年)。
- ②类型:随机对照试验(randomized clinical trial,RCT)。
- ③研究对象:THR 或 TKR 的患者(预防 VTE)。
- ④干预措施:常用的抗凝新药及正在临床试验的新型口服抗凝药。
- ⑤疗程:治疗时间。
- ⑥结局:是否发生 VTE,发生人数越多药效越差。

1.2.2 排除标准

- ①非 RCT、类型不明的研究。
- ②考察对象非 THR 及 TKR 的患者;纳入研究对象过少且高龄,影响结果的准确性。
- ③非选用剂量的研究。
- ④对照组给药措施不清。
- ⑤正进行的研究。

1.3 数据处理

由 2 名评价员初筛及复核文献,质量评价,校正提取资料。采用随机效应网状 Meta 分析法,计算相对危险度(relative risk,RR),用 95% 可信区间(confidence interval,CI)进行区间估计。发生数为 0 的数据,采用 0.5 进行校正。对于网状 Meta 分析的传递性,目前只能通过比较各研究中患者基线水平,如:药物剂量、年龄、体重或身高体重指数进行判断,可能影响到最终结局指标。通过以环为基础的局部检验(loop-specific)法检验直接与间接证据的不一致性,如过环 95% 可信区间不包括 0,认为直接与间接证据的结果不存在,统计学差异可合并。结局指标以累积排序下面积(surface under the cumulative ranking,SUCRA)进行评估,阳性事件越少,认为药物有效性越好。采用 Stata12.0 mvmeta^[3] 软件包分析数据,评估偏倚。

2 结果

2.1 资料收集结果

检出文献 1 091 篇,24 篇符合纳入排除标准,共 40 001 例患者,以结局是否形成 VTE 评价药物的有效性。整理文献进行质量总结(见图 2)。分析文献的一致性,符合随机效应网状 Meta 分析的比较方法。提取术型、给药时间、阳性结果人数、年龄、体重等数据,见纳入研究信息(表 1)。对所有患者基线水平进行判断,观察网状 Meta 分析的传递性,用 loop-specific 法检验直接与间接证据,无不一致,予以合并,见网络证据图(图 3),图中任意 1 种新型口

	Ym150	TAK-442	STARJ-V	RE-NOVATE2	RE-NOVATE	RE-MODEL	RE-MOBILIZE	RECORD4	RECORD3	RECORD2	RECORD1	PROOF OF CONCEPT	ONYX-3	ONYX-2	ODXA KNEE	ODIXA-HIP(qd)	ODIXa-Hip(bid)	Oary Raskob	EXPERT	DU-176b	APROPOS	ADVANCE3	ADVANCE2	ADVANCE1	
随机数生成(选择偏倚)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
分配隐藏(选择偏倚)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
实施者和参与者双盲(实施偏倚)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
结果测量者盲法(测量偏倚)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
不完整结果数据(失访偏倚)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
选择性报告(报告偏倚)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
其他偏倚																									

图 2 纳入文献质量评价总结

表1 纳入研究信息表

研究项目	试验组			对照组			血栓数/总人数		地区	观察时间(d)
	年龄(岁)	体重(Kg)	给药剂量及方式 [△]	年龄(岁)	体重(Kg)	给药剂量及方式	试验组	对照组		
达比加群酯										
RE-NOVATE ^[4]	65±10	79±15	220 mg, qd.	64±11	78±15	40 mg, qd. 皮下	53/880	60/897	欧洲 北美	33
	63±11	79±15	150 mg, qd.	64±11	78±15	40 mg, qd. 皮下	75/874	60/897	欧洲 北美	33
RE-NOVATE 2 ^[5]	62±12	79±17	220 mg, qd.	62±11	80±17	40 mg, qd. 皮下	61/792	69/785	欧洲 北美	28~35
RE-MODEL ^[6]	67±9	82±15	220 mg, qd.	68±9	82±15	40 mg, qd. 皮下	183/503	193/512	欧洲	90
	68±9	83±15	150 mg, qd.	68±9	82±15	40 mg, qd. 皮下	213/526	193/512	欧洲	90
RE-MOBILIZE ^[7]	66.2±9.5	88.4±19.1	220 mg, qd.	66.3±9.6	88±19.2	40 mg, qd. 皮下	188/857	163/868	北美	12~15
	65.9±9.5	87.6±20	150 mg, qd.	66.3±9.6	88±19.2	40 mg, qd. 皮下	219/871	163/868	北美	12~15
利伐沙班										
RECORD1 ^[8]	(18~91)63.1	78.1	10 mg, qd.	(18~93)63.3	78.3	40 mg, qd. 皮下	18/1595	58/1558	欧洲	36
RECORD2 ^[9]	(13~71)61.4	74.3	10 mg, qd.	(13~72)61.6	75.2	40 mg, qd. 皮下	17/864	81/869	欧洲 北美	31~39
RE-CORD3 ^[10]	(28~91)67.6	80.1	10 mg, qd.	(30~90)67.6	81.2	40 mg, qd. 皮下	79/824	166/178	欧洲	13~17
RE-CORD4 ^[11]	64.4±9.7	84.7±20.4	10 mg, qd.	64.7±9.7	84.4±20.15	30 mg, bid. 皮下	67/965	97/959	北美	11~15
ODIXa-HIP(qd) ^[12]	(27~87)64	75.6	10 mg, qd.	(30~89)65.6	74.9	40 mg, qd. 皮下	12/113	27/107	欧洲	5~9
	(27~93)65	75.7	20 mg, qd.	(30~89)65.6		40 mg, qd. 皮下	9/106	27/107	欧洲	5~9
ODIXa-HIP(bid) ^[13]	(31~84)64	79	5 mg, bid.	(27~82)65		40 mg, qd. 皮下	15/109	18/106	欧洲	5~9
	(43~93)65	77	10 mg, qd.	(27~82)65		40 mg, qd. 皮下	12/101	18/106	欧洲	5~9
ODLXA KNEE ^[14]	(45~86)66	86.8±17.2	5 mg, bid.	(47~83)66		30 mg, bid. 皮下	23/57	31/70	北美	5~9
	(49~84)67	86.4±19	10 mg, qd.	(47~83)66		30 mg, bid. 皮下	14/60	31/70	北美	5~9
PROOFCON-CEPT ^[15]	(42~84)67	78	5 mg, bid.	(30~92)64		40 mg, qd. 皮下	15/63	18/107	欧洲	5~9
	(39~89)65	76	10 mg, qd.	(30~92)64		40 mg, qd. 皮下	11/55	18/107	欧洲	5~9
阿哌沙班										
APROPOS ^[16]	28~86	83.3±17.6	10 mg, qd.	36~88	83.1±17.6	30 mg, bid. 皮下	18/210	17/109	北美	10~14
	31~88	83.3±16.9	5 mg, qd.	36~88	83.1±17.6	30 mg, bid. 皮下	22/208	17/109	北美	10~14
ADVANCE-1 ^[17]	26~93	86.7	2.5 mg, bid.	33~89	86.7	30 mg, bid. 皮下	104/1157	100/113	北美 澳洲	10~14
ADVANCE-2 ^[18]	(59~73)67	78	2.5 mg, bid.	(60~73)67	78	40 mg, qd. 皮下	14/976	243/997	北美 澳洲	10~14
ADVANCE 3 ^[19]	(19~92)60.9	79.9	2.5 mg, bid.	(19~93)60.6	79.6	40 mg, qd. 皮下	27/1949	74/1917	澳洲	35
依度沙班										
DU-176b ^[20]	71.7±7.1	59.9±10.5	60 mg, qd.	70.6±6.8	61.2±9.6	安慰剂	8/88	43/89	日本	11~14
	71.8±6.9	59.6±10.7	15 mg, qd.	70.6±6.8	61.2±9.6	安慰剂	24/92	43/89	日本	11~14
	71.4±8.2	60.7±9	30 mg, qd.	70.6±6.8	61.2±9.6	安慰剂	11/88	43/89	日本	11~14
STARJ-V ^[21]	67.8±9.61	57.7±9.72	30 mg, qd.	62.8±9.72	57±9.6	20 mg, bid. 皮下	6/255	17/248	日本	11~14
Gary Raskob ^[22]	58.5±12.27	28.53±4.82*	60 mg, qd.	57.6±12.41	27.61±4.37*	5 000 U, qd. 皮下, 达肝素.	24/158	66/144	亚洲	7~10
	57.3±12.46	27.85±4.37*	15 mg, qd.	57.6±12.41	27.61±4.37*	5 000 U, qd. 皮下, 达肝素.	48/178	66/144	亚洲	7~10
	58.3±11.55	28.02±4.35*	30 mg, qd.	57.6±12.41	27.61±4.37*	5 000 U, qd. 皮下, 达肝素.	32/151	66/144	亚洲	7~10
贝曲沙班										
EXPERT ^[23]	(47~75)65	90	40 mg, bid.	(43~75)62	87	30 mg, bid. 皮下	10/65	4/40	北美	10~14
	(47~73)63	90	15 mg, bid.	(43~75)62	87	30 mg, bid. 皮下	14/70	4/40	北美	10~14
TAK-442										
II期临床试验 ^[24]	(44~85)65.5	89.8	40 mg, bid.	(41~89)63.2	92.5	30 mg, bid. 皮下	24/112	24/109	北美	14
	(44~87)65.6	90.9	40 mg, qd.	(41~89)63.2	92.5	30 mg, bid. 皮下	27/115	24/109	北美	14
	(38~86)64.8	91.9	80 mg, qd.	(41~89)63.2	92.5	30 mg, bid. 皮下	30/112	24/109	北美	14
Ym150										
Ym150 ^[25]	(24~84)61.3	80.1	60 mg, qd.	(22~85)58	78.1	40 mg, qd. 皮下	18/210	24/127	欧洲 北美	35
ONYX-2 ^[26]	61.0±10.76	24.47±3.57*	30 mg, bid.	62.6±10.33	24.06±3.509*	安慰剂	7/134	22/129	日本 台湾	10~14
	61.0±10.76	24.47±3.57*	30 mg, bid.	61.6±10.99	23.7±-3.704*	20 mg, bid. 皮下	7/134	2/82	日本 台湾	10~14
ONYX-3 ^[27]	59.8±12.13	82±17.67	30 mg, bid.	61.1±11.79	80.3±15.42	40 mg, qd. 皮下	33/296	48/314	日本	12
	59.5±11.82	82.8±17.13	60 mg, qd.	61.1±11.79	80.3±15.42	40 mg, qd. 皮下	36/274	48/314	欧洲 北美	12

* 为 BMI; qd: 1 日 1 次; bid: 1 日 2 次; [△] 试验组给药方式均为口服

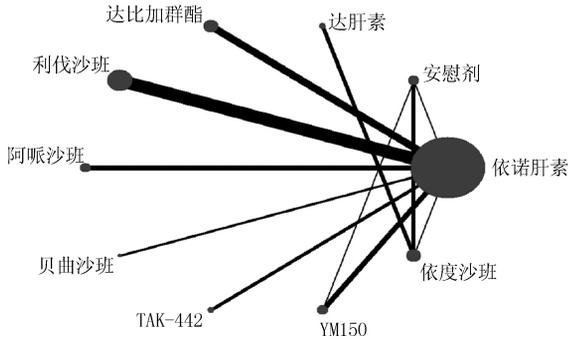


图3 网络证据图

服抗凝药与依诺肝素、达肝素或安慰剂比较。实线为直接比较证据,如利伐沙班与依诺肝素比较;无实线为间接比较证据,如利伐沙班与阿哌沙班的比较,以此综合直接与间接比较结果,评估药物有效性。绘制比较偏倚漏斗图评估发表偏倚(图4),观察图形近似左右对称,因此判断偏倚较小。

2.2 网状 Meta 分析结果

令7种新型口服抗凝药与低分子肝素(如依诺肝素、达肝素)比较,直接比较:利伐沙班、阿哌沙班较依诺肝素有效,结果分别为 RR=0.56, 95% CI:

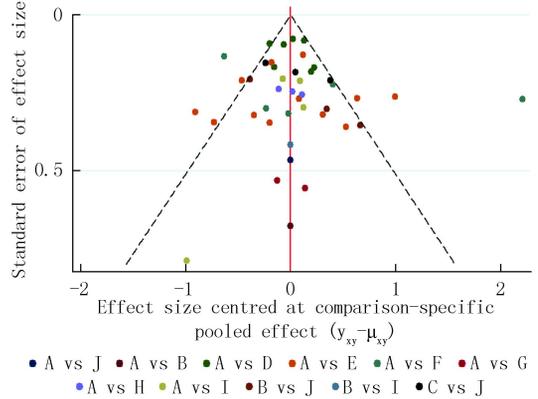


图4 比较偏倚漏斗图

A:依诺肝素,B:安慰剂,C:达肝素,D:达比加群酯, E:利伐沙班,F:阿哌沙班,G:贝曲沙班, H:TAK-442,I:YM150,J:依度沙班

0.40~0.78, P<0.05; RR=0.39, 95% CI: 0.24~0.63, P<0.05。其余5种新型口服抗凝药比较结果, P值均大于0.05,无统计学意义(表2)。间接比较:结果优于安慰剂(表3)。抗凝疗效等级排名:阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班、Ym150、依诺肝素、TAK-442、达比加群酯、贝曲沙班、安慰剂。

表2 7种药物与低分子肝素直接比较

	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	贝曲沙班	TAK-442	YM150	依度沙班
RR	1.076	0.562	0.389	1.756	1.082	0.788	0.601
P	0.699	0.001	0.006	0.307	0.814	0.422	0.306
95% CI	0.741, 1.565	0.404, 0.783	0.238, 0.630	0.595, 5.207	0.562, 2.080	0.440, 1.410	0.227, 1.593

表3 7种药物间接比较[RR值(95%CI)]

达比加群酯								
利伐沙班	0.52 (0.32, 0.86)							
阿哌沙班	0.36 (0.20, 0.66)	0.69 (0.38, 1.24)						
贝曲沙班	1.63 (0.52, 5.15)	3.13 (1.01, 9.73)	4.54 (1.38, 14.90)					
TAK-442	1.00 (0.47, 2.13)	1.92 (0.92, 4.01)	2.79 (1.24, 6.30)	0.61 (0.17, 2.18)				
YM150	0.73 (0.37, 1.46)	1.40 (0.72, 2.74)	2.03 (0.95, 4.34)	0.45 (0.13, 1.53)	0.73 (0.30, 1.75)			
依度沙班	0.56 (0.20, 1.59)	1.07 (0.38, 2.99)	1.55 (0.52, 4.61)	0.34 (0.08, 1.47)	0.56 (0.51, 1.80)	0.76 (0.27, 2.13)		
—	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	贝曲沙班	TAK-442	YM150	依度沙班	

3 讨论

3.1 药物作用机制

网状 Meta 分析结果提示,在 THR 或 TKR 的病人中,预防 VTE,阿哌沙班最佳,其次为利伐沙班、依度沙班、Ym150、TAK-442、达比加群酯、贝曲沙班。以上药物,达比加群酯为凝血酶(FIIa)抑制剂,其余为凝血因子 Xa(FXa)抑制剂。FXa 抑制剂在阻断 1 分子 FXa 生成的同时可阻断 1 000 分子凝

血酶。FXa 为内、外源凝血途径的汇合点,在凝血过程中早于 FII 的激活,因此 FXa 抑制剂抗凝作用应强于 FIIa 抑制剂,但药物化学结构不尽相同,因此,生物利用度及半衰期不同,导致药物有效性差异。7 种新型口服抗凝药均为 P-糖蛋白底物,与其结合后,大量回流入血,提高血药浓度,发挥更大的生物学效应。阿哌沙班口服活性较大,起效迅速,利伐沙班抗凝不需辅助因子。7 种新型口服抗凝药等级排名是根据 SUCRA 计算的,随着试验数据的完善,结

果可能发生变化。

3.2 中间变量和药物剂量对结果的影响

①7 种新型口服抗凝药是在特定剂量下比较的。在 THR 或 TKR 后预防 VTE 指南中未明确提出的如依度沙班等,以多剂量纳入,对结果有一定的影响。②应用软件要求 7 种新型口服抗凝药与同一中间变量(一类药物或安慰剂)比较,中间变量为低分子肝素(依诺肝素、达肝素)和安慰剂。达肝素 5 000 U qd 皮下,依诺肝素用量 30 mg bid^[7,11],或 40 mg qd^[8,9]皮下,按患者体重计算用量,两者无差异,均为 THR 或 TKR 后 VTE 预防性用量,但依诺肝素受肝、肾功能影响,部分纳入研究无肾功能指标^[5],同时,新药仍在研制,临床常用药物试验多,新药临床试验少,因此,不能否认由此导致偏倚。

3.3 其他因素的影响

纳入研究存在试验地区差异,如利伐沙班等多在欧美,依度沙班等多在亚洲,故不能排除地区、人种差异导致选择偏倚。此外,本研究补充了各药物的间接比较结果^[28,29],缺少直接比较的基础研究,有可能造成一定的偏倚。

4 结论

7 种新型口服抗凝药与低分子肝素直接、间接比较的有效性结果:利伐沙班及阿哌沙班较好,优于低分子肝素。其余 5 种新型口服抗凝药与低分子肝素比较差异无统计学意义。等级排名,阿哌沙班最佳,其次为利伐沙班、依度沙班、Ym150、TAK-442、达比加群酯、贝曲沙班。

【参考文献】

[1] 吴丹辰,贾 镭,徐希奇,等.新型口服抗凝药物预防及治疗静脉血栓栓塞症研究进展[J].中华关节外科杂志[J/OL],2013,7(3):420.
[2] 邱贵兴.中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J].中华关节外科杂志[J/OL],2009,3(3):380.
[3] 张 超,陶 华,李 胜,等.应用 Stata 软件 mymeta 程序包实现网状 Meta 分析[J].Chin J Evid-based Med,2014,14(9):1150-1159.
[4] ERIKSSON B, DNHL OE, ROSENEHER N, et al. Dabigatran etexilate for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement a randomised double-blind non-inferiority trial[J].Lancet,2007,370(9591):949-956.
[5] ERIKSSON BI, DAHL OE, HUO MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty [J]. Thromb Haemost, 2011, 105(4):721-729.
[6] ERIKSSON B, DNHL OE, ROENCHER N, et al. Oral dabigatran etexilate and subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replace-

ment the RE-MODEL randomized trial[J].J Thromb Haemost,2007,5(11):2178-2185.
[7] GINSBERG JS, DAVIDSON BL, COMP PC, et al. Oral thrombin inhibitor or dabigatran etexilate and North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery [J].J Arthroplasty, 2009,24(1):1-9.
[8] ERIKSSON BI, BORRIS LC, FRIEDMAN RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J].N Engl J Med,2008,358(26):2765-2775.
[9] KAKKAR AK, BRENNER B, DAHL OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial[J].Lancet, 2008,372(9632):31-39.
[10] LASSEN MR, AGENO W, BORRIS LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty[J].N Engl J Med,2008,358(26):2776-2786.
[11] TURPIE AG, LASSEN MR, DAVIDSON BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4) a randomised trial[J].Lancet, 2009,373(9676):1673-1680.
[12] ERIKSSON BI, BORRIS L, DAHL OE, et al. For the ODIXa-HIP investigators study a randomised trial: a once-daily oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939) for thromboprophylaxis after total hip replacement [J]. Circulation, 2006,114(22):2374-2381.
[13] ERIKSSON BI, BORRIS L, DAHL OE, et al. For the ODIXa-HIP investigators study a randomised trial: oral direct factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement [J]. Thromb Haemost, 2006,4:121-128.
[14] TURPIE, FISHER, BAUER, et al. BAY 59-7939 an oral direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement a phase II dose-ranging study [J].Thromb Haemost, 2005,3(11):2479-2486.
[15] ERIKSSON BI, BORRIS LC, DAHL OE, et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) an oral direct factor Xa inhibitor-for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement [J].Thromb Res, 2007,120(5):685-693.
[16] LASSEN MR, DAVIDSON BL, GALLUS A, et al. The efficacy and safety of apixaban an oral direct factor Xa inhibitor as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement[J].J Thromb Haemost,2007,5(12):2368-2375.
[17] LASSEN MR, RASKOB GE, GALLUS A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement [J].N Engl J Med,2009,361(6):594-604.
[18] LASSEN MR, RASKOB GE, GALLUS A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement a randomised double-blind trial [J].Lancet, 2010,375(9717):807-815.
[19] LASSEN MR, GALLUS A, RASKOB GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replace-

- ment[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26):2487-2498.
- [20] FUJI T, FUJITA S, TACHIBANA S, *et al*. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11):2458-2468.
- [21] FUJI T, FUJITA S, KAWAI Y, *et al*. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V[J]. *Thromb J*, 2015, 13:27.
- [22] RASKOB G, COHEN AT, ERIKSSON BI, *et al*. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement: a randomised double-blind dose-response study[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3):642-649.
- [23] TURPIE AG, BAUER KA, DAVIDSON BL, *et al*. A randomized evaluation of betrixaban an oral factor Xa inhibitor for prevention of thromboembolic events after total knee replacement[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1):68-76.
- [24] WEITZ JI, CAO C, ERIKSSON BI, *et al*. A dose-finding study with TAK-442 an oral factor Xa inhibitor in patients undergoing elective total knee replacement surgery[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(6):1150-1157.
- [25] ERIKSSON BI, TURPIE AG, LASSEN MR, *et al*. Prevention of venous thromboembolism with an oral factor Xa inhibitor YM150 after total hip arthroplasty a dose finding study (ONYX-2)[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8:714-721.
- [26] FUJI T, NAKAMURA M, TAKEUCHI M. Daxetaban for the prevention of venous thromboembolism in Asian patients undergoing orthopedic surgery results from 2 randomized placebo-controlled, double-blind studies[J]. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*, 2014, 20(2):199-211.
- [27] ERIKSSON BI, AGNELLI G, GALLUS AS, *et al*. Daxetaban (YM150) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty a randomised phase IIb dose confirmation study (ONYX-3)[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(2):213-225.
- [28] STEVENSON M, SCOPE A, HOLMES M, *et al*. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism a single technology appraisal[J]. *Health Technol Assess*, 2009, 13:43-48.
- [29] GOMEZ-OUTESA, TERLEIRA-FERNANDEZ AI, SUAREZ-GEA ML, *et al*. Dabigatran rivaroxaban or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement systematic review meta-analysis, and indirect treatment comparisons[J]. *BMJ*, 2012, 344(14):3675.
- [收稿日期] 2017-12-01 [修回日期] 2018-08-25
[本文编辑] 陈盛新

(上接第535页)

秘, 气血调和, 有利于提高患者生活质量^[8]。血府逐瘀胶囊由桃仁、红花、牛膝、川芎、赤芍、生地、当归、柴胡、枳壳、桔梗、甘草等组成。本研究发现, 联合血府逐瘀胶囊可以对 CR 患者的血小板聚集有显著的抑制作用, 联合使用 3 个月, 血小板抑制率上升, 有效率为 40%。对阿司匹林和氯吡格雷均不敏感的患者, 血府逐瘀胶囊联合治疗并未显著改善患者的血小板抑制率, 调整前后对阿司匹林和氯吡格雷的敏感性均无显著差异。仅对氯吡格雷不敏感的患者, 在联合血府逐瘀胶囊后, 血小板抑制率达标者占 46.67%, 高于另外两组 (25% 和 36.36%)。血府逐瘀胶囊提高血小板抑制率可能的作用机制为: 一方面可以提高血小板中 cAMP 水平, 抑制 ADP 诱导的血小板聚集; 另一方面通过调节凝血及抗凝系统, 防止血栓的形成, 通过两方面结合增加 CR 患者的血小板抑制率^[4]。随访发现, 延长联合使用血府逐瘀胶囊的时间可能会有增加血小板抑制率的效果, 但并不增加出血以及凝血功能异常等风险。3 组患者在不同药物治疗方案干预后, 血小板抑制率均有所提高, 血府逐瘀胶囊联合抗血小板药物能够改善血小板抑制率, 不增加出血等风险, 为临床提供了合理使用的依据。由于入组患者数量有限, 并有部分患者在随访过程中脱落, 故仍需增加样本量, 深入研

究血府逐瘀胶囊联合治疗对 CR 的干预效果和作用机制。

【参考文献】

- [1] VLACHOJANNIS GJ, DIMITROPOULOS G, ALEXOPOULOS D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2011, 52(3):236-245.
- [2] 余长永, 张勇, 邹建军, 等. 氯吡格雷抵抗原因及对策的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(10):1168-1173.
- [3] 陈慧, 严威, 吴小盈, 等. 血瘀证 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷抵抗和 PCI 术预后的关系[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(12):1245-1249.
- [4] 张文将, 邓冰湘. 血府逐瘀汤抗动脉血栓形成及其作用机制的研究进展[J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(4):102-104.
- [5] 王阶, 陈可冀, 翁维良, 等. 血瘀证诊断标准的研究[J]. *中西医结合杂志*, 1988, 8(10):585-589.
- [6] 陈可冀, 史载祥. 实用血瘀证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 17-23.
- [7] 陈伯钧, 潘宗奇, 苏学旭, 等. 冠心病介入治疗前后中医证型变化的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(8):689-691.
- [8] 褚福永, 王阶, 孙晓伟, 等. 血府逐瘀胶囊改善不稳定型心绞痛介入术后血瘀证患者近期生活质量的随机双盲对照试验[J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(8):729-735.
- [9] 涂金生, 黄春兰. 氯吡格雷对非 ST 段抬高冠脉综合征患者炎症因子及预后的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(3):84-85.

[收稿日期] 2018-04-08 [修回日期] 2018-07-03
[本文编辑] 李睿曼