

利伐沙班和磺达肝癸钠在髋、膝关节置换术后预防静脉血栓有效性和安全性的 meta 分析

吴仲洪, 严鹏科*, 卢泳妍, 许玉萍 (广州医科大学附属第三医院 药学部, 广州 510150)

摘要: 目的 比较利伐沙班和磺达肝癸钠在髋、膝关节置换术后预防静脉血栓的有效性和安全性, 为临床用药提供参考数据。方法 通过收集利伐沙班、磺达肝癸钠与依诺肝素预防静脉血栓的随机双盲对照试验进行 meta 分析, 采用 ITC 程序间接比较利伐沙班与磺达肝癸钠的有效性和安全性。结果 共纳入研究文献 11 篇, 病例总数 20 217 例; 与依诺肝素相比, 利伐沙班能降低近端 DVT [$RR = 0.21, 95\%CI (0.14, 0.32)$] 和症状性 VTE [$RR = 0.67, 95\%CI (0.33, 0.69)$] 发生的风险, 差异有统计学意义; 磺达肝癸钠预防近端 DVT 和症状性 VTE 效果与依诺肝素相比, 差异无统计学意义 ($P = 0.06$), 但能增加大出血事件 [$RR = 1.60, 95\%CI (1.16, 2.20)$] 发生风险, 其差异有统计学意义; 间接比较显示利伐沙班疗程 < 15 d 疗效和安全性与磺达肝癸钠差异无统计学意义; 与磺达肝癸钠相比, 当利伐沙班疗程 > 15 d, 能更有效预防近端 DVT [$RR = 0.18, 95\%CI (0.05, 0.61)$] 和症状性 VTE [$RR = 0.22, 95\%CI (0.06, 0.86)$], 在大出血事件的风险上差异无统计学意义 [$RR = 1.47, 95\%CI (0.37, 5.88)$]。结论 利伐沙班与磺达肝癸钠疗程相近时, 两者疗效和安全性比较差异无统计学意义; 适当延长利伐沙班疗程可能会更好地预防静脉血栓栓塞。

关键词: 利伐沙班; 磺达肝癸钠; 静脉血栓; 髋关节置换; 膝关节置换; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标识码: A

文章编号: 1672-2981(2014)06-0544-05

doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2014.06.013

Rivaroxaban vs fondaparinux in the prevention of venous thrombosis after hip or knee replacement a meta-analysis of efficacy and safety

WU Zhong-hong, YAN Peng-ke*, LU Yong-yan, XU Yu-ping (Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150)

Abstract: Objective To provide reference for clinical medication, the efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux in the prevention of venous thrombosis after hip or knee replacement surgery. **Methods** A meta-analysis of randomised double-blind trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux in the prevention of venous thrombosis after hip or knee replacement surgery. **Results** We found 11 randomised double-blind trials involving 20 217 patients. The incidences of proximal deep venous thrombosis (DVT) [$RR = 0.21, 95\%CI (0.14, 0.32)$] and symptomatic VTE [$RR = 0.67, 95\% CI (0.33, 0.69)$] were significantly lower in the rivaroxaban group than in the enoxaparin group. The incidence of proximal DVT and symptomatic VTE were similar between the fondaparinux group and the enoxaparin group ($P = 0.06$), but fondaparinux had higher risk of major bleeding [$RR = 1.60, 95\% CI (1.16, 2.20)$]. The efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux were similar when the treatment period was within 15 days. Rivaroxaban was superior to fondaparinux in the prevention of proximal DVT [$RR = 0.22, 95\%CI (0.06, 0.86)$], symptomatic VTE [$RR = 0.22, 95\% CI (0.06, 0.86)$] when the treatment period was extended (> 15 days), but the risk of major bleeding seemed similar [$RR = 1.47, 95\%CI (0.37, 5.88)$]. **Conclusion** For hip or knee replacement surgery, no difference is found between the two drugs when the period treatment is identical. A higher efficacy of prevention of venous thromboembolism can be got by extending rivaroxaban treatment, though possibly with a higher risk of major bleeding.

Key words: rivaroxaban; fondaparinux; venous thrombosis; hip-replacement; knee-replacement; meta-analysis

随着人口老龄化, 严重骨关节创伤病例相对增多, 而现代人工关节置换技术的提高, 髋、膝关节置换术已

作者简介: 吴仲洪, 男, 副主任药师, 主要从事医院药学工作, E-mail: 27445156@qq.com * 通讯作者: 严鹏科, 男, 主任药师, 博士, 主要从事医院药学工作, E-mail: 438726802@qq.com

成为治疗终末期髌、膝关节疾患的主要方式。我国每年人工关节置换术约 20 万例，并以每年约 20% 的速度持续增长^[1]。但因手术创伤等原因，易并发深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT)，静脉血栓栓塞症 (venous thrombus embolism, VTE) 和肺动脉血栓栓塞症 (pulmonary embolism, PE)。国外报道髌、膝关节置换术后，DVT 的发生率在 41% ~ 85%，PE 总发生率在 0.9% ~ 28%，致死性 PE 发生率在 0.1% ~ 2.0%^[2]。指南^[3]明确提出接受骨科大手术患者需重视术后药物预防性抗凝治疗，以往抗凝药物常用华法林和依诺肝素，随着近年 Xa 因子抑制剂在国内的上市应用，Xa 因子间接抑制剂 (磺达肝癸钠)、Xa 因子直接抑制剂 (利伐沙班) 也应用于髌、膝关节置换术后的抗凝治疗，但两者缺乏疗效和安全性直接对比的临床试验数据。根据循证医学的观点^[4]，在没有直接证据时，可通过干预措施间比较获得间接证据给临床提供有益的估算。

现通过磺达肝癸钠、利伐沙班与依诺肝素直接比较的数据，使用间接比较计算机程序^[5] (indirect treatment comparison, ITC) 对利伐沙班和磺达肝癸钠进行间接比较 (Bucher 法)，为临床用药提供参考数据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机查找 Google (学术搜索)、Medline、Embase、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方资源数据系统，各文献库时间选择为建库至 2013 年 10 月，中文检索词：磺达肝癸钠 and 依诺肝素 or 利伐沙班 and 依诺肝素 and 髌关节置换 or 膝关节置换 or 髌部骨折 or 骨科大手术 and 血栓，英文数据库以 fondaparinux AND enoxaparin OR rivaroxaban AND enoxaparin AND hip replacement OR knee replacement OR hip fractures/surgery AND thrombosis 检索以英文或中文发表的期刊文献或学位论文。

1.2 文献纳入标准

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)；髌关节或膝关节置换术后的患者；年龄 ≥ 18 岁的患者；试验组使用磺达肝癸钠或利伐沙班，对照组使用依诺肝素。

1.3 文献排除标准

非盲法试验；回顾性研究；重复发表文献；结局指标不符合统计要求的文献；资料不完整或前后矛盾的文献。

1.4 结局指标

1.4.1 疗效判断 近端深静脉血栓事件 (近端 DVT，包括腓静脉、股静脉和髂静脉)、症状性静脉血栓事件 (症状性 VTE，包括症状性 DVT 或症状性 PE)。

1.4.2 安全性指标 大出血事件，包括：致死性出血；需要再次手术的出血；腹膜后出血、颅内出血、椎管内出血及其他重要器官的出血；出血指数 ≥ 2。

1.5 文献筛选及数据提取

1.5.1 文献筛选 文献的筛选由 2 名研究者独立完成，首先阅读文题和摘要，筛选出随机对照试验并阅读全文，严格按照纳入、排除标准进行文献筛选，如遇分歧，则讨论解决。

1.5.2 数据提取 由 2 名研究者独立提取数据，如意见不一，讨论解决。

1.6 评分标准

文献质量评价选用改良的 Jadad 量表^[6] (1 ~ 3 分视为低质量，4 ~ 7 分视为高质量)，评价内容包括：随机序列的产生 (0 ~ 2 分)、分组隐藏 (0 ~ 2 分)、盲法 (0 ~ 2 分)、撤出与退出 (0 ~ 1 分)。

1.7 统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的统计软件 RevMan 5.2 进行 meta 分析。二分类变量指标的采用相对危险度 (relative risk, RR)，效应量均以 95% 可信区间 (CI) 表示；用假设检验验证多个同类研究的合并统计量是否有统计学意义，若 $P < 0.05$ ，则合并的统计量有统计学差异，区间估计和假设检验结果均在森林图中列出。异质性检验采用 I^2 值衡量， $P > 0.10$ 时，可认为多个同类研究具有同质性，使用固定效应模型计算合并统计量； $P < 0.10$ 可认为多个研究有异质性，此时使用敏感性分析或亚组分析等异质性处理方法使之达到同质后，再使用固定效应模型。若经异质性分析和处理后，多个独立研究的结果仍然不具有同质性时，可选择随机效应模型计算其合并效应量。异质性大小可用 I^2 衡量，只要 $I^2 < 50%$ ，其异质性可以接受。若异质性过大无法合并则放弃 meta 分析，只做一般的统计描述。采用加拿大卫生药品技术总署 Wells GA 等编写的 ITC 软件进行间接比较。

2 结果

2.1 文献纳入情况

经全面的计算机检索，初检出 432 篇相关文献，通过阅读文题、摘要及全文，排除 412 篇不符合纳入标准的文献，最终共纳入适合间接比较的文献 11 篇，见图 1。其中利伐沙班 vs 依诺肝素 7 篇^[7-13]、磺达肝癸钠 vs 依诺肝素 4 篇^[14-17]；英文文献 10 篇，中文文献 1 篇；样本总量合计 20 217 例。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的研究在患者年龄、性别、体重、身高等基线水平上具有相似性；研究特征见表 1；文献质量经改良 Jadad 量表评分均为 7 分。

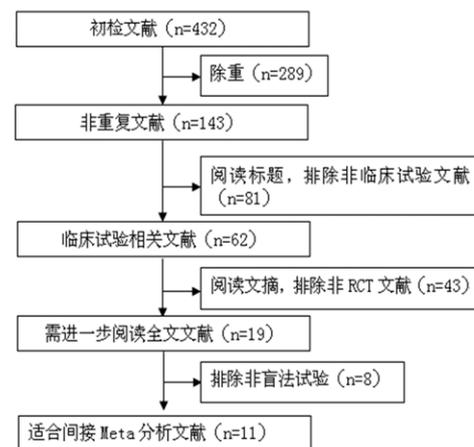


图 1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Literature retrieval and result

2.3 meta 分析结果

2.3.1 近端深静脉血栓事件 (近端 DVT) 森林图见图 2 ~ 3：磺达肝癸钠试验合并异质性检验 $\chi^2 = 12.12$ ($P = 0.007$)， $I^2 = 75%$ ，采用随机效应模型。利伐沙班疗程

表 1 纳入文献基本特征和方法学质量评价

Tab 1 Basic characteristics and methodological quality assessment

试验药物 (experimental drug)	作者及年份 (author and year)	例数 (case)	手术部位 (type of surgery)	试验药物用法用量 (experimental drug and usage)	依诺肝素用法用量 (enoxaparin usage)	观察血栓时 间 (day of observation)	随访时间 (follow-up time) /d
磺达肝癸钠	Bauer 2001	1 049	膝	2.5 mg iH qd × 5 ~ 9 d	30 mg iH bid × 5 ~ 9 d	D5 ~ 11	35 ~ 49
	Eriksson 2001	1 711	髌	2.5 mg iH qd × 5 d	40 mg iH qd × 5 d	D11	35 ~ 49
	Turpie 2002	2 275	髌	2.5 mg iH qd × 5 ~ 9 d	30 mg iH bid × 5 ~ 9 d	D11	35 ~ 49
	Lassen 2002	1 309	髌	2.5 mg iH qd × 5 ~ 9 d	40 mg iH qd × 5 ~ 9 d	D11	35 ~ 49
	利伐沙班	Eriksson 2006	873	髌	10 mg po qd × 5 ~ 9 d	40 mg iH qd × 5 ~ 9 d	D5 ~ 9
利伐沙班	Kakkar 2008	2 509	髌	10 mg po qd × 31 ~ 39 d	40 mg iH qd × 10 ~ 14 d	D32 ~ 40	30 ~ 35
	Eriksson 2008	3 153	髌	10 mg po qd × 31 ~ 39 d	40 mg iH qd × 31 ~ 39 d	D36	30 ~ 35
利伐沙班	Lassen 2008	2 531	膝	10 mg po qd × 10 ~ 14 d	40 mg iH qd × 10 ~ 14 d	D11 ~ 15	30 ~ 35
	Turpie 2009	3 148	膝	10 mg po qd × 11 ~ 15 d	30 mg iH q12 h × 11 ~ 15 d	D11 ~ 15	30 ~ 35
利伐沙班	Fisher 2007	1 334	膝、髌	5 mg po bid × 5 ~ 9 d	40 mg/qd (髌), 30 mg/q12 h (膝) iH 5 ~ 9 d	D5 ~ 9	30 ~ 60
	柴伟 2008	325	髌	10 mg po qd × 31 ~ 39 d	40 mg iH qd × 10 ~ 14 d	D31 ~ 39	65

注 (Note) : “iH” 为皮下注射 (hypodermic injection) ; “po” 为口服 (oral)。

亚组异质性检验 P 均 > 0.10 , I^2 均 $< 50\%$, 采用固定效应模型。结果显示: 与依诺肝素相比, 磺达肝癸钠有降低近端 DVT 发生的风险 [$RR = 0.44, 95\%CI(0.19, 1.02)$], 但差异无统计学意义; 利伐沙班两亚组 [疗程 $> 15 d, RR = 0.08, 95\%CI(0.03, 0.17)$ [疗程 $< 15 d, RR = 0.47, 95\%CI(0.28, 0.79)$] 均提示能显著降低近端 DVT 发生风险, 且差异均具有统计学意义 (注: 当 $RR < 0.5$, 为有临床意义, 可降低事件发生的风险, $95\%CI$ 不包含 1 时, 为差异有统计学意义, 下同)。

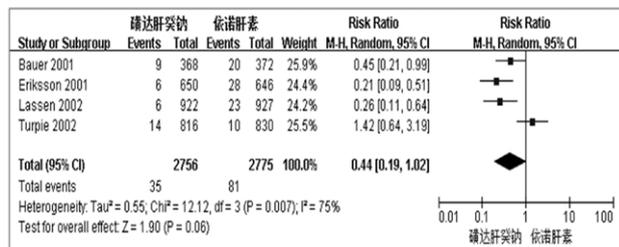


图 2 磺达肝癸钠近端 DVT 事件森林图

Fig 2 Forest plots of proximal DVT (fondaparinux)

的差异无统计学意义 [$RR = 1.39, 95\%CI(0.44, 4.38)$]; 利伐沙班两亚组 [疗程 $> 15 d, RR = 0.31, 95\%CI(0.15, 0.61)$] [疗程 $< 15 d, RR = 0.58, 95\%CI(0.38, 0.91)$] 均提示能显著降低症状性 VTE 事件发生风险, 差异具有统计学意义。

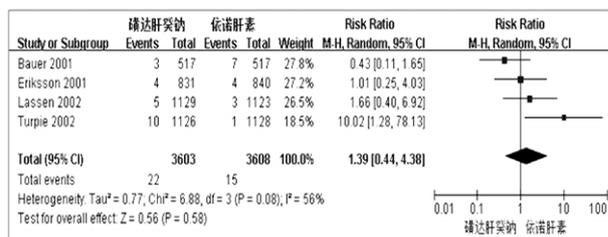


图 4 磺达肝癸钠症状性 VTE 事件森林图

Fig 4 Forest plots of the symptoms of VTE (fondaparinux)

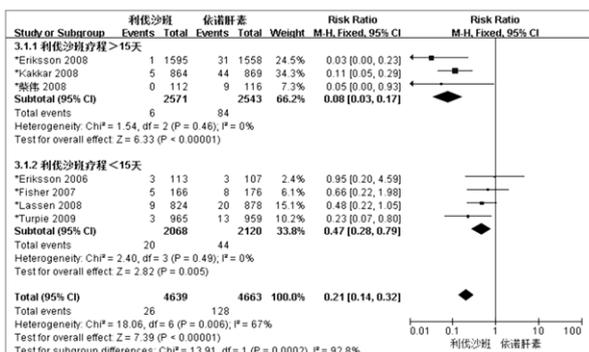


图 3 利伐沙班近端 DVT 事件森林图

Fig 3 Forest plots of proximal DVT (rivaroxaban)

2.3.2 症状性静脉血栓事件 (症状性 VTE) 森林图见图 4 ~ 5: 磺达肝癸钠与依诺肝素在降低症状性 VTE 事件

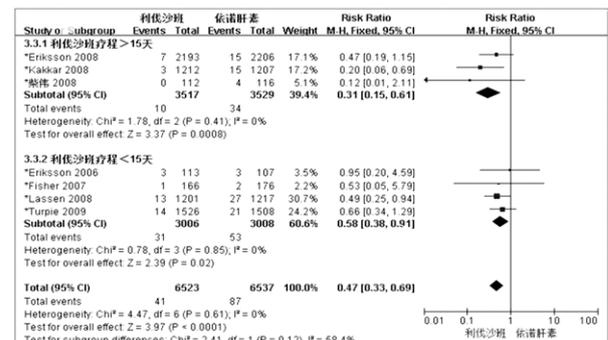


图 5 利伐沙班症状性 VTE 事件森林图

Fig 5 Forest plots of the symptoms of VTE (rivaroxaban)

2.3.3 大出血事件 森林图见图 6 ~ 7: 磺达肝癸钠试验合并异质性检验 $\chi^2 = 6.01 (P = 0.11 > 0.10)$, 采用固定效应模型。与依诺肝素相比, 磺达肝癸钠 [$RR = 1.60, 95\%CI(1.16, 2.20)$] 能增加大出血事件的风险, 其差异有统计学意义; 利伐沙班 [疗程 $> 15 d, RR = 2.35, 95\%CI(0.61, 9.06)$] [疗程 $< 15 d, RR = 1.25, 95\%CI(0.66, 2.37)$] 与依诺肝素相比, 差异均无统计学意义。

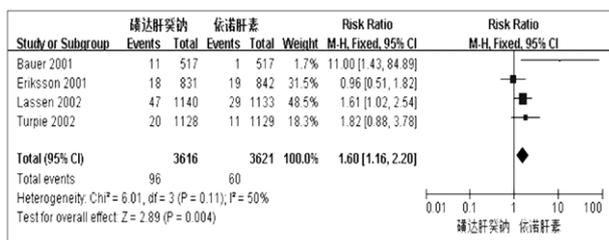


图 6 磺达肝癸钠大出血事件森林图
Fig 6 Forest plots of major bleeding (fondaparinux)

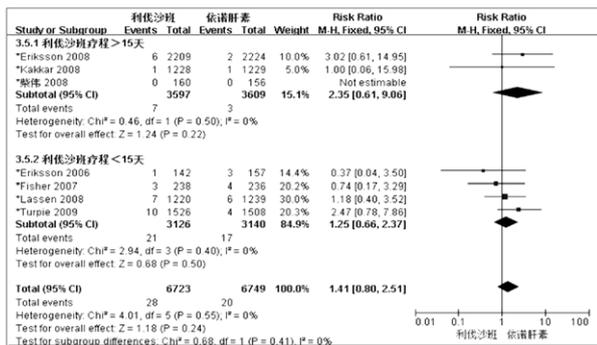


图 7 利伐沙班大出血事件森林图
Fig 7 Forest plots of major bleeding (rivaroxaban)

2.4 间接比较

与磺达肝癸钠相比，利伐沙班疗程 < 15 d 时，两者疗效和安全性差异无统计学意义；当利伐沙班疗程 > 15 d 时，能降低近端 DVT 事件 [RR = 0.18, 95%CI (0.05, 0.61)] 和症状性 VTE 事件 [RR = 0.22, 95%CI (0.06, 0.86)] 发生，差异均具有统计学意义及临床意义，而在大出血事件 [RR = 1.47, 95%CI (0.37, 5.88)] 发生风险的差异无统计学意义（见表 2）。

表 2 不同疗程的利伐沙班与磺达肝癸钠 (5 ~ 7 d) 的间接比较

Tab 2 Indirect comparison between rivaroxaban with different courses and fondaparinux (5 - 7 d)

项目 (object)	疗程 > 15 d (treatment > 15 d)		疗程 < 15 d (treatment < 15 d)	
	RR	95%CI	RR	95%CI
近端 DVT	0.18	(0.05, 0.61)	1.07	(0.40, 2.87)
症状性 VTE	0.22	(0.06, 0.86)	0.42	(0.12, 1.43)
大出血事件	1.47	(0.37, 5.88)	0.78	(0.38, 1.60)

3 讨论

磺达肝癸钠是一种选择性 Xa 因子间接抑制剂，可选择性结合凝血酶，从而增强凝血酶（大约 300 倍）对 Xa 因子的中和活性，打断了凝血级联反应，并抑制了凝血酶的形成和血栓的增大，是第 1 个经美国 FDA (2001 年) 批准用于防治静脉血栓栓塞的选择性 Xa 因子抑制剂。利伐沙班 2008 年在欧洲上市，是第 1 种 Xa 因子直接抑制剂，对 Xa 因子具有高度的选择性，既可以抑制呈游离状态的 Xa 因子，还可抑制结合状态的 Xa 因子，其结合 Xa 因子的活性部位较为紧密但又具有可逆性，同时对血小板聚集没有直接作用。依诺肝素主要与抗凝血酶、Xa 因子结合形成复合物发挥抗凝作用，对其他凝血因子影响较小。

通过本次研究作者发现，与依诺肝素直接相比，利伐沙班能降低近端 DVT 事件和症状性 VTE 事件发生的风险，差异有统计学意义，并且随着用药疗程的增加，发生上述风险会进一步降低；利伐沙班发生大出血事件风险与依诺肝素相近；磺达肝癸钠与依诺肝素相比能增加大出血事件的风险，差异有统计学意义，而在发生近端 DVT 事件和症状性 VTE 事件风险与依诺肝素相近。

间接比较显示利伐沙班与磺达肝癸钠疗程相近时，两者疗效和安全性没有统计学意义；适当延长利伐沙班疗程能更好地预防静脉血栓栓塞。对施行全髋关节、全膝关节置换手术患者，推荐药物预防时间最短 10 d，可延长至 11 ~ 35 d [3]。

间接比较 ITC 采用的方法和步骤来源于 Bucher 氏策略 [4]，属于调整间接比较方法。与直接比较相比，间接比较对纳入研究需给予更多关注，要求纳入各研究具有足够的真实性和相似性 [18]，真实性评价包括研究的内部真实性和各研究之间的真实性。内部真实性从以下几个方面评价研究：是否采用了真正的随机方法；是否采用了盲法；组间基线是否进行比较；随访是否完整，随访时间是否足够；是否采用意向治疗分析；除试验方案不同外，各组研究对象接受的其他治疗方法是否相同。纳入研究之间的真实性通过各研究的异质性、研究相似性、与直接比较试验结果是否一致进行评价，即试验质量相似，试验人群、干预措施、随访时间和结局测量等相似 [19]。有学者担忧与直接比较相比，间接比较的偏倚较大，可能会高估疗效。但也有研究认为间接比较与直接比较结果基本一致，认为间接比较的可靠性依赖纳入试验的内部真实性和试验集的相似性 [18]。

本次研究仅纳入高质量的随机双盲对照试验，患者年龄、性别、体重、身高等基线水平上具有相似性，改良 Jadad 量表评分均为 7 分，以疗程进行亚组分析，基本达到同质化，用药剂量相似，具有一定的临床相似性，符合间接比较的要求。

磺达肝癸钠在近端 DVT 事件和症状性 VTE 事件的合并研究结果有一定的异质性 $I^2 = 50%$ ，按依诺肝素日剂量 (40 mg/qd vs 30 mg/bid) 及手术类型 (髋手术 vs 膝手术) 进行亚组分析，不能完全解释异质性原因，对上述数据采用随机效应模型，通过统计 meta 分析中研究内抽样误差 (方差) 和研究间变异以估计结果的不确定性 (可信区间) 的模型，给出比固定效应模型更宽的可信区间 [20]。利伐沙班组在近端 DVT 合并数据分析存在中度异质性 ($I^2 = 67%$)，按疗程进行亚组分析异质性显著降低 ($I^2 = 0$)，故本次研究以疗程亚组进行比较。

磺达肝癸钠组疗程 < 10 d，延长抗凝时间或许可以进一步降低发生静脉血栓栓塞的风险。但磺达肝癸钠需皮下注射，在使用上存在不便，特别是出院后仍需抗凝治疗的情况下尤为明显；利伐沙班口服用药，1 次 · d⁻¹，与药物及食物相互作用少适合患者出院后继续使用，对于利伐沙班使用过程中的出血时间延长，通过减少药物摄入后迅速恢复至正常范围，不必频繁监测凝血时间。

由于暂无髋、膝关节置换术直接比较利伐沙班和磺达肝癸钠的药物临床试验，本次研究能对髋、膝关节置换术后预测临床相关事件的相对差异提供有益的估算值。

本文存在一定的局限性, 每组纳入的文献数量 < 10 个, 不宜进行偏倚分析^[21]; 缺乏磺达肝癸钠 > 15 d 疗程的治疗数据, 不能评估该药长疗程的有效性和安全性; 基于间接比较在方法学上仍存在争论, 对于得出的结论仍需谨慎对待。

4 结论

利伐沙班与磺达肝癸钠疗程相近时, 两者疗效和安全性没有显著性差异; 适当延长利伐沙班疗程可能会更好地预防静脉血栓栓塞。

参考文献

- [1] 邱裕生, 靳忠民. 摩擦学原理与人工关节的设计和应用 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2012, 6 (4) : 63-64.
- [2] Geerts WH, Heit JA, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. Chest, 2004, 126 (3) : 338-400.
- [3] 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: 电子版, 2009, 3 (3) : 380-383.
- [4] 张天嵩, 钟文昭. 实用循证医学方法学 [M]. 1 版. 长沙: 中南大学出版社, 2012 : 429-432.
- [5] Wells SAS, Chen MK, Coyle D. Indirect treatment comparison [CP]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa, 2009.
- [6] Banares AA, Rincon SA. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis [J]. Hepatology, 2002, 35 (3) : 609-615.
- [7] Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. 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.
- [8] Fisher WD, Eriksson BI, Bauer KA, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies [J]. Thromb Haemost, 2007, 97 (6) : 931-937.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2008, 26 (358) : 2776-2786.
- [12] 柴伟, 王岩. 利伐沙班预防成人全髋关节置换术后静脉血栓栓塞的有效性及安全性研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2008.
- [13] Turpie AGG, 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.
- [14] Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (18) : 1298-1304.
- [15] Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery [J]. N Engl J Med, 2001, 345 (18) : 1305-1310.
- [16] Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial [J]. Lancet, 2002, 359 (9319) : 1721-1726.
- [17] Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double comparison [J]. Lancet, 2002, 359 (9319) : 1715-1720.
- [18] 田金徽, Fujian Song, 李伦, 等. 间接比较方法简介 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14 (3) : 365-368.
- [19] 胡晶, 杨智荣, 詹思延. 间接比较和多种干预措施比较的方法学及应用 [J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6 (6) : 456-459.
- [20] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9 (10) : 1115-1118.
- [21] 刘关键, 何佳. meta 分析和系统评价常用统计指标及方法 [M]. 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011 : 100-101.

(收稿日期: 2014-02-26; 修回日期: 2014-05-10)