

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.010

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250820.0924.004\(2025-08-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250820.0924.004(2025-08-20))

利伐沙班与低分子肝素预防恶性肿瘤患者发生 VTE 的效果及其依从性比较^{*}

陈 智^{1,2}, 唐 丹^{1△}, 袁 进¹, 刘莉华¹, 郭政军², 杨镇洲²

(1. 四川大学华西医院龙泉医院/成都市龙泉驿区第一人民医院肿瘤血液科, 成都 610100;

2. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 比较利伐沙班与低分子肝素在恶性肿瘤发生静脉血栓栓塞症(VTE)的中-高风险患者中的预防效果及药物依从性。**方法** 选取 2021 年 9 月至 2022 年 12 月四川大学华西医院龙泉医院肿瘤血液科收治的 120 例恶性肿瘤发生 VTE 的中-高风险患者为研究对象。根据随机数字表法分为利伐沙班组($n=60$)和低分子肝素组($n=60$),分别接受口服利伐沙班和皮下注射依诺肝素钠预防性抗凝治疗 90 d,随访 180 d。主要观察指标为药物依从性差异,次要观察指标为 VTE、出血事件发生情况及凝血功能指标的差异。**结果** 利伐沙班组依从性良好率高于低分子肝素组(95.00% vs. 88.33%),差异有统计学意义($P<0.05$);但两组 VTE、出血事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组纤维蛋白原、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体水平较治疗前改善,且利伐沙班组纤维蛋白原水平更高,PT 更短,D-二聚体水平更低($P<0.05$)。逐步 logistic 回归分析结果显示,治疗后 PLT 水平对预防性抗凝治疗发生出血事件有影响($P<0.05$);Khorana 评分 ≥ 3 分(高风险)为预防性抗凝治疗发生出血事件的危险因素($P<0.05$)。利伐沙班组临床相关非重大出血(CRN-MB)发生率高于低分子肝素组[11.67%(7/60) vs. 8.33%(5/60)],但差异无统计学意义($P>0.05$)。Kaplan-Meier 曲线结果显示,两组累计无出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 口服利伐沙班与皮下注射低分子肝素在预防恶性肿瘤发生 VTE 的中-高风险患者的效果和安全性相当,但口服利伐沙班可明显提高患者依从性。

[关键词] 静脉血栓栓塞症;利伐沙班;低分子肝素;预防;恶性肿瘤

[中图分类号] R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)10-2296-06

Efficacy and adherence comparison of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in cancer patients^{*}

CHEN Zhi^{1,2}, TANG Dan^{1△}, YUAN Jin¹, LIU Lihua¹, GUO Zhengjun², YANG Zhenzhou²

(1. Department of Hematology and Oncology, West China Longquan Hospital of Sichuan University/the First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu, Sichuan 610100, China; 2. Cancer Center, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and adherence of rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin for prophylactic anticoagulation in cancer patients with venous thromboembolism (VTE). **Methods** A total of 120 intermediate-to-high VTE risk patients with malignant tumors admitted to Department of Hematology and Oncology, West China Longquan Hospital of Sichuan University between September 2021 and December 2022, were randomly assigned to the rivaroxaban group ($n=60$) and the low-molecular-weight heparin group ($n=60$) using the random number table. The rivaroxaban group received oral Rivaroxaban, while the low-molecular-weight heparin group received subcutaneous injections of low-molecular-weight heparin sodium for prophylactic anticoagulation. All patients were followed up for 180 days. The primary endpoint was medication adherence. The secondary endpoints included the incidence of VTE, bleeding events, and changes in coagulation parameters. **Results** The rate of good medication adherence was significantly higher in the rivaroxaban group than in the low-molecular-weight heparin group (95.00% vs. 88.33%, $P<0.05$). However, there were no statistically significant differences in the incidence of VTE or overall bleeding events between the two groups ($P>0.05$). Following treatment, parameters including fibrinogen, prothrombin time

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82273572);四川省成都市卫生健康委员会医学科研课题(2021122, 2025329)。△ 通信作者, E-mail: 459509409@qq.com。

(PT),and D-dimer levels showed significant improvement from baseline in both groups. Compared to the low-molecular-weight heparin group, the Rivaroxaban group demonstrated significantly higher fibrinogen levels, shorter PT,and lower D-dimer levels ($P<0.05$). Stepwise logistic regression analysis identified the post-treatment platelet (PLT) count as a significant factor influencing bleeding events during prophylactic anticoagulation ($P<0.05$). Khorana score ≥ 3 (high risk) was identified as a risk factor for bleeding events ($P<0.05$). The incidence of clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) was higher in the rivaroxaban group [11.67%(7/60)] compared to the low-molecular-weight heparin group [8.33%(5/60)],although the difference was not statistically significant ($P<0.05$). Kaplan-Meier curve analysis revealed no significant difference in the cumulative incidence of bleeding-free events between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Oral rivaroxaban and subcutaneous low-molecular-weight heparin demonstrate comparable efficacy and safety for VTE prevention in cancer patients,but rivaroxaban significantly improves patient's adherence.

[**Key words**] venous thromboembolism;rivaroxaban;low-molecular-weight heparin;prophylaxis;malignant tumor

近年来,恶性肿瘤的发病率持续上升,肿瘤相关并发症成为影响患者生存的关键因素之一。除肿瘤本身导致的死亡外,静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)已成为恶性肿瘤患者的第二大死因^[1-2]。研究显示,恶性肿瘤发生VTE的患者在确诊后180 d内的死亡风险明显升高^[3]。根据VTE发生风险分层,高风险患者VTE的累积风险发生率高达35.0%,中风险患者为10.3%,低风险患者仅1.0%^[4-5]。在高风险患者中,预防性抗凝治疗可降低41.0%的VTE发生率^[6-7]。尽管预防VTE发生的重要性已广泛认可,但临床实践中仍存在较大问题,仅30%~58%的高风险患者获得了适当的预防性抗凝治疗^[8-9]。

近年来直接口服抗凝药逐渐成为预防恶性肿瘤相关VTE的新选择,其中利伐沙班具有口服给药便利、剂量固定、不需常规凝血监测等优势^[10],但其在恶性肿瘤发生VTE的中-高风险患者中的预防效果与药物依从性尚需进一步验证。因此,本研究旨在比较利伐沙班与低分子肝素在恶性肿瘤发生VTE的中-

高风险患者中的预防效果、安全性及药物依从性,以期优化该人群的VTE预防策略提供临床参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年9月至2022年12月四川大学华西医院龙泉医院肿瘤血液科收治的120例恶性肿瘤发生VTE的中-高风险患者为研究对象。纳入标准:(1)病理学或细胞学确诊恶性肿瘤;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)预期生存时间 ≥ 180 d;(4)Khorana评分 ≥ 1 分,其中0分定义为VTE发生低风险,1~2分定义为中风险, ≥ 3 分定义为高风险;(5)无抗凝禁忌。排除标准:(1)活动性出血或高出血风险;(2)严重器官功能障碍;(3)既往抗凝/抗PLT治疗;(4)既往有血栓诊断。根据随机数字表法分为利伐沙班组和低分子肝素组,每组60例。除糖尿病史外,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究已通过四川大学华西医院龙泉医院伦理委员会批准(审批号:AF-KY-2021008),患者均知情同意。

表1 两组一般资料比较

项目	利伐沙班组($n=60$)	低分子肝素组($n=60$)	χ^2/t	P
男/女(n/n)	41/19	43/17	0.040	0.842
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.85 $\pm$ 9.63	64.55 $\pm$ 9.07	0.176	0.861
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.66 $\pm$ 3.56	23.75 $\pm$ 3.11	-1.791	0.076
肿瘤分期[n (%)]			0.305	0.581
I~II期	6(10.00)	9(15.00)		
III~IV期	54(90.00)	51(85.00)		
吸烟史[n (%)]			2.543	0.280
无	20(33.33)	23(38.33)		
已戒烟	40(66.67)	35(58.33)		
仍吸烟	0	2(3.33)		
糖尿病史[n (%)]	3(5.00)	11(18.33)	3.962	0.047
化疗史[n (%)]	48(80.00)	51(85.00)	0.231	0.631
放疗史[n (%)]	25(41.67)	21(35.00)	0.317	0.573
免疫治疗史[n (%)]	37(61.67)	40(66.67)	0.145	0.703
导管植入[n (%)]	39(65.00)	37(61.67)	0.036	0.850

续表 1 两组一般资料比较

项目	利伐沙班组(<i>n</i> =60)	低分子肝素组(<i>n</i> =60)	χ^2/t	<i>P</i>
Khorana 评分[<i>n</i> (%)]			<0.001	>0.999
1~2 分	48(80.00)	47(78.33)		
≥3 分	12(20.00)	13(21.67)		
癌种[<i>n</i> (%)]			1.459	0.834
消化系统肿瘤	20(33.33)	19(31.67)		
呼吸系统肿瘤	21(35.00)	19(31.67)		
妇科肿瘤	5(8.33)	7(11.67)		
泌尿系统肿瘤	14(23.33)	14(23.33)		

1.2 方法

1.2.1 样本量估算

本研究为探索性队列研究,终点为药物依从性差异。基于预期依从性(利伐沙班 90% *vs.* 低分子肝素 75%), $\alpha=0.05$ 、 $1-\beta=0.80$,使用 PASS2021 软件估算每组样本量需≥54 例,考虑 10%失访后,实际纳入每组 60 例,共 120 例。

1.2.2 治疗方案

两组均为预防性抗凝治疗。利伐沙班组初始阶段口服利伐沙班(德国 BayerPharma 公司,生产批号: Bj57379、Bj58449)15 mg,每天 2 次,连续 21 d;维持阶段口服利伐沙班 10 mg,每天 1 次,持续 90 d。低分子肝素组初始阶段皮下注射依诺肝素(深圳市天道医药有限公司,生产批号: AC07841A)100 U/kg,每天 2 次,连续 7 d;维持阶段皮下注射依诺肝素 100~150 U/kg,每天 1 次,持续 90 d。两组均随访 180 d,严格按照药品说明书和临床操作规范用药与监测。

1.2.3 观察指标

(1)主要终点:药物依从性。依从率=实际用药天数/应用药天数×100%,依从率≥95%定义为依从性良好。评估方式包括患者自报、复诊时核查药物剩余量及空药盒数、电话随访时要求提供注射器/药盒照片或服药记录。(2)次要终点:①VTE 发生率,通过影像学检查或临床诊断确认 VTE 发生情况。②出血事件发生率,按国际血栓与止血学会制定的标准进行分级,大出血定义为致死性出血、关键器官出血、血红蛋白下降≥2 g/dL,或需输血≥2 U;临床相关非重大出血(clinically relevant non-major bleeding,CRN-MB)定义为不符合大出血标准但需临床干预的出血事件,如住院、延迟或中断抗凝、局部止血措施等。③凝血功能指标,于治疗前后分别测定纤维蛋白原、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、D-二聚体及 PLT 水平,分析变化情况。

1.3 统计学处理

采用 R4.4.1 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;逐步 logistic 回归分析危险因素;Kaplan-Meier 法分析累

计事件发生率,比较采用 Log-rank 检验,敏感性采用 Wilcoxon 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组结局事件发生情况比较

利伐沙班组依从性良好率高于低分子肝素组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 VTE、出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组结局事件发生情况比较[*n*(%)]

项目	利伐沙班组(<i>n</i> =60)	低分子肝素组(<i>n</i> =60)	χ^2	<i>P</i>
依从性良好	57(95.00)	53(88.33)	4.130	0.042
VTE	1(1.67)	3(5.00)	0.259	0.611
出血事件	7(11.67)	5(8.33)	0.283	0.590

2.2 两组治疗前后凝血功能比较

治疗后两组纤维蛋白原、PT、D-二聚体水平较治疗前改善,且利伐沙班组纤维蛋白原水平高于低分子肝素组,PT、D-二聚体水平低于低分子肝素组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后凝血功能比较($\bar{x}\pm s$)

项目	利伐沙班组(<i>n</i> =60)	低分子肝素组(<i>n</i> =60)	<i>t</i>	<i>P</i>
纤维蛋白原(g/L)				
治疗前	5.43±0.11	5.37±0.11	3.136	0.002
治疗后	3.34±0.11 ^a	3.19±0.09 ^a	8.402	<0.001
PT(s)				
治疗前	9.69±2.27	9.26±2.42	0.986	0.326
治疗后	14.90±2.88 ^a	16.62±3.21 ^a	-3.105	0.002
APTT(s)				
治疗前	31.79±6.85	37.18±8.53	-1.519	0.131
治疗后	29.68±8.26	38.44±8.13	-0.832	0.407
D-二聚体(mg/L)				
治疗前	2.52±0.72	2.65±0.73	-1.879	0.063
治疗后	1.73±0.56 ^a	1.86±0.60 ^a	-2.526	0.013
PLT(×10 ⁹ /L)				
治疗前	210.78±89.18	187.00±93.35	0.082	0.842
治疗后	209.37±99.89	181.60±92.67	0.318	0.671

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 预防性抗凝治疗发生出血事件影响因素的逐步

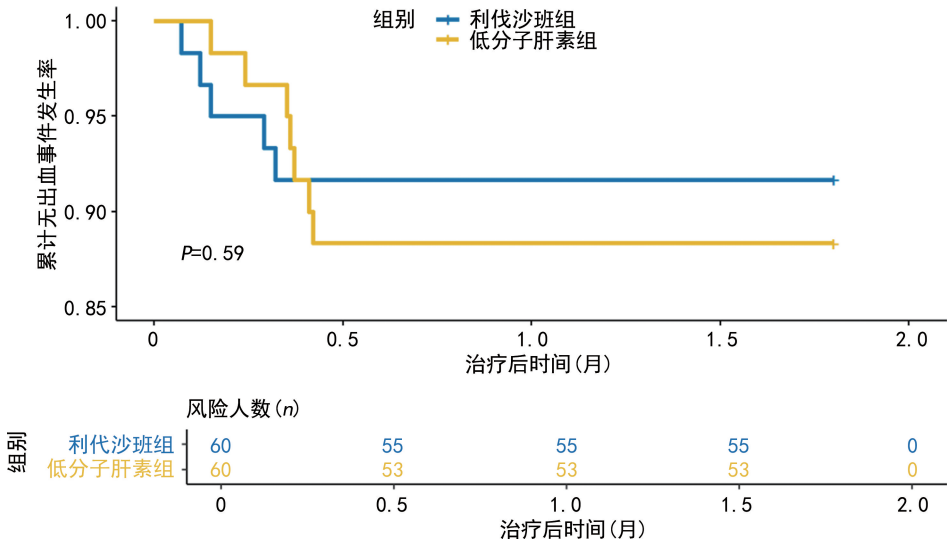
logistic 回归分析

单因素 logistic 回归分析结果显示,治疗后 PLT 水平对预防性抗凝治疗发生出血事件有影响($P < 0.05$),即 PLT 水平越低,发生出血事件的风险越高。同时,Khorana 评分 ≥ 3 分为预防性抗凝治疗发生出血事件的危险因素($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,治疗后 PLT 水平作为连续变量仍为独立预测因子($OR < 1, P = 0.002$),提示其对出血风险的作用呈现连续梯度效应,而非固定阈值界定的二分类效应,见表 4。

2.4 两组预防性抗凝治疗出血累计风险比较

表 4 预防性抗凝治疗发生出血事件影响因素的逐步 logistic 回归分析

项目	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
治疗后 PLT 水平($\times 10^9/L$)	0.954(0.929~0.980)	<0.001	0.941(0.941~0.906)	0.002
Khorana 评分(≥ 3 分 vs. 1~2 分)	7.000(1.997~24.536)	0.002	17.352(2.522~24.536)	0.004



所有出血事件集中于治疗初期(约 2.0 个月内),故将横坐标截取至最后 1 例事件发生时点(约 2.0 个月),以便更清晰地显示曲线差异。

图 1 Kaplan-Meier 曲线

3 讨 论

本研究严格纳入恶性肿瘤发生 VTE 的中-高风险患者,降低了选择偏倚,结果更贴近临床实际。通过比较利伐沙班与低分子肝素在预防 VTE 及提高依从性的效果,进一步验证了口服抗凝药在肿瘤患者中的应用优势,特别是治疗便捷性与长期依从性方面。

值得注意的是,两组一般资料中糖尿病患病率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。虽然糖尿病被认为可能增加血栓或出血风险,但在本研究的单因素及多因素 logistic 回归分析中,糖尿病并未显示为独立预测因素,因此其对主要结局的影响可能有限。未来可在更大样本量、多中心研究中关注合并糖尿病患者的抗凝管理,以验证其潜在影响。

本研究在预防 VTE 方面的疗效与国内外研究结果一致。肿瘤相关 VTE 传统预防多采用低分子肝素

180 d 内出血事件共报告 12 例,均为 CRNMB,其中利伐沙班组 7 例,包括大便隐血阳性 3 例、咯血 1 例、皮下出血 2 例及痔疮出血 1 例;低分子肝素组 5 例,包括大便隐血阳性 2 例、口腔出血 1 例、皮下出血 1 例及痔疮出血 1 例。两组 CRNMB 发生率比较(11.67% vs. 8.33%),差异无统计学意义($P = 0.59$)。

Kaplan-Meier 曲线结果显示,两组累计无出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P = 0.59$),见图 1。为提高对早期事件差异的敏感性,补充行 Wilcoxon 检验,结果一致($P = 0.60$)。

钠^[11],直接口服抗凝药则提供了新选择。CASSINI 研究显示,利伐沙班 VTE 发生率虽低于安慰剂,但差异无统计学意义($P > 0.05$)^[12]。而 AVERT 研究则显示,阿哌沙班明显降低了 VTE 发生率,但大出血风险略增^[13]。本研究直接比较了利伐沙班与低分子肝素,证实两者预防 VTE 效果相当,未见明显劣势,与近期 meta 分析^[14-15]结论一致,即直接口服抗凝药可进一步降低恶性肿瘤发生 VTE 的中-高风险患者发生风险。上述 meta 分析提示,患者对直接口服抗凝药偏好更高,依从性更佳。本研究提供了真实世界证据,表明利伐沙班可作为我国恶性肿瘤患者 VTE 一级预防的有效替代方案。

安全性方面,本研究两组均未发生大出血事件,总体出血风险可控。这与 Hokusai VTE Cancer 研究^[16]和 SELECT-D 研究^[17]等大型试验结果相符,即

直接口服抗凝药与低分子肝素安全性相当。消化道肿瘤患者使用直接口服抗凝药时出血风险可能升高,因此对此类患者应慎重评估。本研究低分子肝素剂量(100~150 U/kg)虽略低于指南推荐的 150~200 U/kg,但考虑患者伴随化疗、肝肾功能异常、骨髓抑制等情况,采用保守剂量有助于降低出血风险并提高耐受性。该剂量在国内真实世界研究中已广泛应用,证实了其有效性与安全性的平衡^[18]。国内外指南也建议高出血风险患者优先选择低分子肝素,慎用直接口服抗凝药^[19-21]。本研究结果进一步支持这一观点,对于出血风险不高的患者,利伐沙班可作为安全有效的一线选择。值得注意的是,尽管 PLT 在单因素和多因素分析中均显示为独立影响因素,但本研究未能找到具有临床意义的截断值,这与本研究样本量较小、患者 PLT 水平较高有关。因此,将 PLT 作为连续变量进行建模更能真实反映其与出血风险的关系,即 PLT 水平越低,出血风险越高。

本研究显示,利伐沙班组依从性良好率高于低分子肝素组(95.00% vs. 88.33%),差异有统计学意义($P<0.05$)。低分子肝素组中途停药或更换治疗较常见,仅 13% 的患者能坚持使用低分子肝素 180 d,原因多为皮下注射引起的不适及对不良反应的担忧^[22-23]。考虑患者对注射部位疼痛、日常生活干扰等感受明显,即改用利伐沙班后在一定程度上解决了上述问题,因而使患者满意度和生活质量得以改善^[24]。尽管本研究未采用生活质量量表评估,但患者的主观反馈表明,依从性和治疗体验对预防效果至关重要。每天口服 1 次利伐沙班的便捷给药方式明显提高了患者依从性,有望转化为更好的临床结局。一项大规模回顾性研究证实直接口服抗凝药较皮下注射低分子肝素治疗持续时间更长,VTE 复发和出血风险更低^[25],提高患者依从性对于优化恶性肿瘤相关 VTE 管理至关重要。

本研究设计紧密结合临床实践,全面关注疗效、安全性及依从性,基于中国患者数据,为国内直接口服抗凝药用于恶性肿瘤发生 VTE 的中-高风险患者一级预防提供了初步的临床证据参考^[26]。但本研究存在一定局限性:(1)样本量有限,亚组分析能力受限,对低发生率结局可能敏感性不足。(2)肿瘤类型分布不均衡,如消化道肿瘤比例偏低,使出血风险的观察存在局限。未来研究应针对特定的恶性肿瘤发生 VTE 的中-高风险患者制订更有针对性的预防策略。此外,随访仅限 180 d,未观察超过 180 d 的预防效果与安全性,尚不能确定长期预防的最优方案^[27]。(3)依从性评估依赖患者自报和药物计数,难免存在主观偏倚,未来应引入电子监测等客观方法提高评估准确性。

综上所述,口服利伐沙班在恶性肿瘤发生 VTE 的中-高风险患者一级预防中具有良好的效果、安全性及更高的依从性。未来可进一步探索超过 180 d 抗凝

治疗的长期有效性与安全性,并引入患者报告结局评估,以实现更加精准的个体化抗凝防治策略。

参考文献

- [1] COHEN A T, WALLENHORST C, RIVERA M, et al. Comparison of clinical outcomes in patients with active cancer receiving rivaroxaban or low-molecular-weight heparin: the OSCAR-UK study[J]. *Thromb Haemost*, 2025, 125(3): 265-277.
- [2] JANNATI S, PATNAIK R, BANERJEE Y. Beyond anticoagulation: a comprehensive review of non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) in inflammation and protease-activated receptor signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 8727.
- [3] BJÖRKLUND J, RAUTIOLA J, ZELIC R, et al. Risk of venous thromboembolic events after surgery for cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(2): e2354352.
- [4] MA S, LA J, SWINNERTON K N, et al. Thrombosis risk prediction in lymphoma patients: a multi-institutional, retrospective model development and validation study[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(7): 1230-1239.
- [5] WANG J, GOU M, XU F, et al. Clinical analysis of bleeding and thrombotic events in haematological-oncology patients with severe thrombocytopenia and a high risk of thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 24272.
- [6] DUNDUA D P, KEDROVA A G, OLEINIKOVA I N, et al. Venous thromboses and thromboembolism in oncology patients [J]. *J Clin Pract*, 2024, 15(3): 109-125.
- [7] BOOTH A, BRINTON D, DONAHUE C, et al. Extended pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism after colon cancer surgery is associated with improved long-term survival: a natural experiment in the chemotherapeutic benefit of heparin derivatives[J]. *Ann Surg*, 2024, 280(4): 595-603.
- [8] MA S, FAN G, XU F, et al. Efficacy and safety of anticoagulant for treatment and prophylaxis of VTE patients with renal insufficiency: a systemic review and meta-analysis[J]. *Thromb J*, 2024, 22(1): 17.
- [9] TARIQ M A, MIKHAEL E M. Determining the perceptions and practices of oncologists regarding venous thromboembolism risk assessment in ambulatory cancer patients: a qualitative study[J]. *PLoS One*, 2025, 20(1): e0316801.

[10] 王莹莹,周硕,袁亚杰,等. 两种模型预测消化系统恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞症的比较研究[J]. 重庆医学,2022,51(4):624-629.

[11] 姜瑞恒,李彤,李辉.《胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识(2018 版)》解读之直接口服抗凝药应用前瞻篇[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(12):757-760.

[12] ZHAO L,KHERANI J,LI P Y,et al. Primary prevention of venous thromboembolism for cancer patients in randomized controlled trials: a bibliographical analysis of funding and trial characteristics[J]. Res Pract Thromb Haemost,2024,8(1):102315.

[13] FRERE C,GOURGOU S,WINTER A,et al. Risk assessment models for predicting venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer[J]. Cancers,2025,17(4):597.

[14] PATEL T,NADEEM T,SHAHBAZ U,et al. Comparative efficacy of direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in cancer-associated thromboembolism:a systematic review and meta-analysis [J]. Cureus,2023,15(6):e41071.

[15] 余婷,邹燕,苏宁,等. 利伐沙班治疗 CAVTE 患者抗血栓有效性与安全性的 meta 分析[J]. 临床医学进展,2025,15(3):1887-1898.

[16] MULDER F I,VAN ES N,KRAAIJPOEL N,et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: results from the Hokusai VTE Cancer study[J]. Thromb Res,2020,185:13-19.

[17] MARSHALL A,LEVINE M,HILL C,et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism:12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m) [J]. J Thromb Haemost,2020,18(4):905-915.

[18] 王乔宇,武明芬,柳鑫,等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(21):2999-3016.

[19] YANG H Q,LIU M C,YIN W J,et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in the elderly: a network meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Front Pharmacol,2021,12:783104.

[20] 于欢,张岚. 癌症手术患者静脉血栓栓塞症预防相关指南质量评价和内容分析[J]. 护士进修杂志,2023,38(22):2041-2044.

[21] 李蓉,张静,杨鑫. 基于 Khorana 评分改良的癌症患者并发静脉血栓评估工具[J]. 护理学杂志,2023,38(12):25-29.

[22] 梁侠兵,凡保华,文志萍,等. 基于健康行为改变整合理论的抗凝药学服务模式构建与应用[J]. 中国药房,2024,35(23):2948-2953.

[23] WONG A K C,CHU R Y K,NAN Y,et al. Injection techniques to reduce adverse effects of subcutaneous low-molecular-weight heparin among patients with cardiovascular diseases: a scoping review[J/OL]. J Adv Nurs. (2024-09-25) [2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39323021>.

[24] KETCH P W,DOWDY S C,MCBANE R D,et al. Direct oral anticoagulants (DOACs) for postoperative venous thromboembolism prophylaxis in patients with gynecologic malignancies: a quality mini-review[J]. Gynecol Oncol Rep,2024,56:101508.

[25] RIAZ I B,FUENTES H,DENG Y,et al. Comparative effectiveness of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis [J]. JAMA Netw Open,2023,6(7):e2325283.

[26] 任振虎,陈铭韬,吴汉江,等. 头颈肿瘤围术期静脉血栓栓塞症防治中国专家共识[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2024,22(1):1-9.

[27] ALIKHAN R,GOMEZ K,MARAVEYAS A,et al. Cancer-associated venous thrombosis in adults (second edition): a British society for haematology guideline [J]. Br J Haematol,2024,205(1):71-87.

(收稿日期:2025-03-28 修回日期:2025-07-28)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 2295 页)

[34] LIU Y,YANG Z,WANG L,et al. Spatiotemporal immunomodulation using biomimetic scaffold promotes endochondral ossification-mediated bone healing[J]. Adv Sci (Weinh),2021,8(11):2100143.

[35] CHENG T,QU H,ZHANG G,et al. Osteogenic and antibacterial properties of vancomycin-laden mesoporous bioglass/PLGA composite scaffolds for bone regeneration in infected bone defects [J]. Artif Cell Nanomed Biotechnol,2018,46(8):1935-1947.

(收稿日期:2024-10-20 修回日期:2025-04-15)

(编辑:姚 雪)