

低分子肝素与利伐沙班预防骨转移癌术后下肢深静脉血栓的形成

齐典文¹, 张国川¹, 扈文海¹, 胡彤宇¹, 郭昶志¹, 赵茗¹, 钟志伟² (河北医科大学第三医院骨与软组织肿瘤科, 河北骨科生物力学重点实验室, 河北省石家庄市 050051; ²河北医科大学第三医院放射科, 河北省石家庄市 050051)

文章亮点:

1 文章创新之处为观察了临床常见的抗凝药物在骨转移癌患者这一类兼有骨科特点又具肿瘤特点的特殊群体中的应用。研究发现, 与非肿瘤患者相比, 骨转移癌患者术后预防性抗凝后血栓的发生率及出血的风险均较高。提示临床实践中对骨转移癌患者术后抗凝时应更慎重权衡风险与收益。

2 文章特点在于采用药物间对照, 比较低分子肝素与利伐沙班这两种药物在骨转移癌患者术后下肢深静脉血栓形成的疗效及安全性, 并说明两者在临床实际应用中各有特点。

关键词:

植入物; 骨植入物; 骨转移癌; 下肢血栓; 深静脉血栓; 低分子肝素; 利伐沙班; 预防; 凝血; 出血

主题词:

骨肿瘤; 血栓栓塞; 静脉血栓形成; 肝素

基金资助:

河北省卫生厅资助项目(20130532)

摘要

背景: 骨转移癌患者是下肢深静脉血栓形成的高危人群, 大手术是血栓形成的重要危险因素, 此类患者术后预防性抗凝尚无标准化的方案。

目的: 比较骨转移癌患者术后应用低分子肝素与利伐沙班预防下肢深静脉血栓形成的疗效和安全性。

方法: 对2010年1月至2013年12月河北医科大学第三医院骨与软组织肿瘤科行开放手术治疗的73例脊柱、骨盆及下肢的骨转移癌患者进行回顾性分析。根据术后预防深静脉血栓使用药物将患者分为低分子肝素组($n=41$)及利伐沙班组($n=32$)。

结果与结论: 低分子肝素组术后发生下肢深静脉血栓9例(22%), 利伐沙班组发生下肢深静脉血栓6例(19%), 差异无显著性意义($\chi^2=0.11$, $P=0.74$)。2组患者出血事件发生率分别为7.32%和6.25%, 差异无显著性意义(校正 $\chi^2=0.083$, $P>0.05$)。2组患者治疗前后血小板计数、活化部分凝血酶时间、凝血酶原时间比较, 差异均无显著性意义($P>0.05$)。因此, 低分子肝素和利伐沙班在预防骨转移癌患者术后下肢深静脉血栓的疗效与安全性相当。两者均可有效预防深静脉血栓的发生, 并伴有一定的出血风险。

齐典文, 张国川, 扈文海, 胡彤宇, 郭昶志, 赵茗, 钟志伟. 低分子肝素与利伐沙班预防骨转移癌术后下肢深静脉血栓的形成[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(31):5080-5084.

Low molecular weight heparins versus rivaroxaban for prevention of lower extremity deep venous thrombosis following surgery of bone metastases

Qi Dian-wen¹, Zhang Guo-chuan¹, Hu Wen-hai¹, Hu Tong-yu¹, Guo Chang-zhi¹, Zhao Ming¹, Zhong Zhi-wei² (¹Department of Musculoskeletal Tumor, Third Hospital, Hebei Medical University, Key Biomechanical Laboratory of Orthopedics, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China; ²Department of Radiology, Third Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: The risk of lower extremity deep venous thrombosis was high in patients with bone metastases. Major surgery is a major risk factor for thrombosis. There was no standard prophylactic regimen available.

OBJECTIVE: To investigate the efficacy and safety of low molecular weight heparins versus rivaroxaban in the postoperative prevention of lower extremity deep venous thrombosis in patients with bone metastases.

METHODS: From January 2010 to December 2013, a total of 73 patients with bone metastasis in spine, pelvis and lower extremities, who underwent open surgery in the Department of Musculoskeletal Tumor, Third Hospital, Hebei Medical University, China, were retrospectively analyzed. The patients were divided into low molecular weight heparins group ($n=41$) and rivaroxaban group ($n=32$) according to the prophylactic drugs after surgery.

RESULTS AND CONCLUSION: Nine cases (22%) in the low molecular weight heparins group were found lower extremity deep venous thrombosis, and six cases (19%) in the rivaroxaban group suffered from lower extremity deep venous thrombosis, showing no significant differences ($\chi^2=0.11$, $P=0.74$). The incidences of bleeding events in both groups were respectively 7.32% and 6.25%, showing no significant differences (correction $\chi^2=0.083$, $P>0.05$). There were no significant differences regarding the levels of platelet, activated partial thromboplastin time and prothrombin time between both groups preoperatively or postoperatively ($P>0.05$).

齐典文, 男, 1977年生, 河北省保定市人, 2011年北京中医药大学医学部毕业, 博士, 主治医师, 主要从事骨与软组织肿瘤方面的研究。

通讯作者: 张国川, 博士, 主任医师, 河北医科大学第三医院骨与软组织肿瘤科, 河北骨科生物力学重点实验室, 河北省石家庄市 050051

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2014.31.027

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)31-05080-05

稿件接受: 2014-06-04

Qi Dian-wen, M.D., Attending physician, Department of Musculoskeletal Tumor, Third Hospital, Hebei Medical University, Key Biomechanical Laboratory of Orthopedics, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Corresponding author: Zhang Guo-chuan, M.D., Chief physician, Department of Musculoskeletal Tumor, Third Hospital, Hebei Medical University, Key Biomechanical Laboratory of Orthopedics, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Accepted: 2014-06-04

Therefore, the efficacy and safety of low molecular weight heparins and rivaroxaban in the postoperative prevention of lower extremity deep venous thrombosis were similar. Both could effectively reduce the incidence of deep venous thrombosis, with a relative low risk of bleeding.

Subject headings: bone neoplasms; thromboembolism; venous thrombosis; heparin

Funding: the Hebei Province Health Department Project, No. 20130532

Qi DW, Zhang GC, Hu WH, Hu TY, Guo CZ, Zhao M, Zhong ZW. Low molecular weight heparins versus rivaroxaban for prevention of lower extremity deep venous thrombosis following surgery of bone metastases. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(31):5080-5084.

0 引言 Introduction

近年来, 临床上有越来越多的骨转移癌患者接受手术治疗。作为影响手术疗效及预后的重要因素, 深静脉血栓形成受到越来越多的关注。深静脉血栓形成是一种严重的并发症, 可导致肺动脉栓塞和血栓后综合征, 严重者可显著影响患者的生活质量甚至导致患者死亡^[1-8]。因此, 深静脉血栓的预防已成为国内外研究的热点。目前, 国内外髌、膝关节置换及髌部骨折等大手术后深静脉血栓的预防已成为常规措施^[9-11]。另一方面, 深静脉血栓是恶性肿瘤患者常见的并发症和第2位死亡原因^[12], 肿瘤外科医师也非常重视术后深静脉血栓的预防^[12-13]。骨转移癌患者作为一种特殊人群, 兼有上述骨科及肿瘤外科患者深静脉血栓的危险因素。况且, 此类患者按肿瘤TNM分期多属于晚期病变, 常因出现骨骼破坏致病理性骨折^[14], 不少患者不得不卧床及减少活动, 这些均使深静脉血栓形成的风险增高。因此, 对骨科医师而言, 对接受脊柱、骨盆及下肢等开放手术的骨转移癌患者给予术后预防性抗凝显得尤为重要。

目前国内外常用的深静脉血栓预防方法包括基本预防、物理预防和药物预防^[11, 15]。其中药物预防是非常重要的方式, 也是当前研究的热点。近年来, 临床上最常用的抗凝药物主要有两类: 低分子肝素和Xa因子抑制剂。其中, 低分子肝素是由普通肝素经物理、化学或酶解聚方法而得, 相对分子质量为3 000-8 000, 是一种新型的抗凝血酶III依赖性抗血栓形成药, 具有抗血栓活性和抗凝血活性。已广泛用于预防深静脉血栓, 其安全性和有效性已得到广泛认可^[16-17]。但是, 因需皮下注射, 其使用对医院依赖性高, 患者出院后足疗程用药的依从性低^[18]。近年来, 口服抗凝药物投入临床应用, 利伐沙班是全球首个口服制剂, 属Xa因子抑制剂。通过直接抑制凝血因子Xa, 中断凝血瀑布的内源性和外源性途径, 从而抑制凝血酶产生和血栓形成。具有剂量固定, 无需监测, 与食物和药物相互作用小等特点^[19], 因此, 临床使用相当方便。已被纳入国际骨科大手术术后抗凝药物名录^[20]。

目前, 有关骨转移癌患者开放手术后下肢深静脉血栓的药物预防, 国内外报道均较少。因此, 本试验回顾性分析73例应用低分子肝素及利伐沙班预防骨转移癌患者深静脉血栓的资料, 旨在探讨不同药物在这一特殊患者群体深静脉血栓的预防中有效性及安全性。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 临床同期非随机对比回顾性研究。

时间及地点: 试验于2010年1月至2013年12月在河北医科大学第三医院骨科完成。

对象: 收集2010年1月至2013年12月在河北医科大学第三医院骨科行开放手术治疗的脊柱、骨盆及下肢的骨转移癌患者。

诊断标准: 参考文献[21]诊断恶性肿瘤发生骨骼转移。

纳入标准: ①符合诊断标准。②术后接受低分子肝素钠或利伐沙班抗凝治疗。③患者及家属了解试验目的并签署知情同意书。

排除标准: ①既往或术前有深静脉血栓病史。②有血管外科手术史。③当次骨科手术中因肿瘤累及血管或意外损伤等而同时行血管修补或移植。④此次行截肢。⑤近期规律使用抗凝药物、溶栓、祛聚药物者。⑥术后使用了其他可能对研究结果有影响的药物。⑦未完成规范治疗者、或未行相关检查、病例资料记录不全者。

最终纳入73例患者, 其中男40例, 女33例, 年龄43-70岁, 平均63岁。原发灶: 肺癌23例, 肾癌12例, 肝癌7例, 甲状腺癌5例, 乳腺癌3例, 前列腺癌1例, 原发灶未知22例。单发病灶14例, 多发病灶59例。伴病理性骨折17例, 不伴病理性骨折56例。根据术后预防深静脉血栓使用药物不同分为低分子肝素组和利伐沙班组, 2组患者性别、年龄、体质量、手术种类、麻醉方式及术前凝血指标等的差异均无显著性意义($P > 0.05$), 两组具有可比性。所有手术均由同一手术组医生完成, 两组病例术后均采用相同的基本预防和物理预防措施。

方法:

骨转移癌治疗: 患者采用个体化治疗, 以手术治疗为主, 术后辅以放疗或化疗。其中对脊柱转移癌患者采用椎板减压、肿瘤部分切除或椎体成形及椎弓根钉内固定。对肢体转移癌患者施以肿瘤切除, 骨水泥填充、内固定或肿瘤型关节置换。

深静脉血栓预防: 低分子肝素组于术后12-24 h皮下注射低分子量肝素钠0.4 mL(4 250 IU)(意大利阿尔法韦士曼制药公司), 1次/d。利伐沙班组于术后8-24 h口服利伐沙班10 mg(拜耳医药保健有限公司), 1次/d。2组疗程均为12-21 d。

表1 骨转移癌患者的临床信息

Table 1 Clinical information of patients with bone metastases ($\bar{x}\pm s$)

项目	低分子肝素组	利伐沙班组	统计量	P
n	41	32		
性别(n, 男/女)	23/18	17/15	0.06	0.80
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	65.3 \pm 12.1	62.5 \pm 10.8	1.03	0.31
体质量($\bar{x}\pm s$, kg)	62.7 \pm 8.7	65.4 \pm 9.7	1.25	0.22
病程($\bar{x}\pm s$, 月)	6.20 \pm 2.3	5.8 \pm 2.5	0.71	0.48
原发癌种类(n)			1.35	0.92
肺癌	14	9		
肾癌	8	4		
肝癌	3	4		
甲状腺癌	2	3		
乳腺癌	1	2		
前列腺癌	1	0		
未知	12	10		
转移灶数量(n)			0.01	0.93
单发病灶	8	6		
多发病灶	33	26		
伴病理性骨折(n)	9	8	0.09	0.76
手术部位(n)			0.31	0.86
脊柱	14	9		
骨盆	8	7		
下肢	19	16		
麻醉方式(n)			0.02	0.90
全身麻醉	30	23		
椎管内麻醉	11	9		

表注: 2组患者性别、年龄、体质量、病程、原发癌种类、手术种类、麻醉方式及术前凝血指标等的差异均无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

疗效评估: ①双下肢肿胀、压痛、皮温等症状、体征。②双下肢血管多普勒超声。每5-7 d复查双下肢静脉超声以明确血流通畅及深静脉血栓变化情况。深静脉血栓诊断标准^[22]: ①静脉管腔不能压闭。②管腔内为低回声或无回声。③血栓段静脉内完全无血流信号或仅探及少量血流信号。④脉冲多普勒显示无血流或频谱不随呼吸变化。

出血评估: 有或无出血倾向, 如皮肤瘀点(斑)、牙龈出血、便血或咯血及伤口引流量异常变化等。出血严重程度定义: ①治疗期间严重出血事件: 出血需要再次输血2 U, 需要手术或者血肿抽吸等干预措施以防止出血、危及重要器官(颅内、眼内、椎管内)、危及生命或死亡等。②治疗期间轻微出血事件: 切口渗血、皮下淤斑、血肿、血色素下降但未达到严重出血标准^[10]。

实验室检查: 每5-7 d监测1次血常规(含血小板计数)、活化部分凝血酶时间及凝血酶原时间。

主要观察指标: 下肢深静脉血栓形成情况。

统计学分析: 数据经由Excel 2007录入, 采用SPSS 17.0软件(美国SPSS公司)进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 正态分布的数据用 t 检验(组内比较采用配对样本 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验)。计数资料用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 患者数量分析及临床信息 所有纳入试验的患者均

表2 低分子肝素和利伐沙班预防骨转移癌患者深静脉血栓的血液指标的变化

Table 2 Comparison of coagulation index in bone metastases patients undergoing low molecular weight heparins and rivaroxaban for prevention of deep venous thrombosis ($\bar{x}\pm s$)

项目	低分子肝素组	利伐沙班组	t	P
血小板计数($\times 10^9/L$)				
术前	274.5 \pm 46.3	257.6 \pm 33.8	1.73	0.087
术后	243.7 \pm 34.3	229.8 \pm 28.7	1.84	0.070
活化部分凝血酶时间(s)				
术前	28.74 \pm 8.13	27.91 \pm 9.08	0.41	0.68
术后	30.53 \pm 9.91	29.42 \pm 8.89	0.50	0.62
凝血酶原时间(s)				
术前	12.21 \pm 3.93	11.28 \pm 4.78	0.91	0.36
术后	13.12 \pm 5.12	12.82 \pm 5.07	0.25	0.80

表注: 2组患者经低分子肝素和利伐沙班治疗前后凝血相关指标的差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

进入结果分析。患者临床信息见表1。

2.2 低分子肝素和利伐沙班预防骨转移癌患者深静脉血栓的疗效 低分子肝素组术后发生下肢深静脉血栓9例(22%), 其中1例为股静脉血栓, 经血管外科行临时下腔静脉滤器置入; 另8例为小腿肌间静脉血栓, 后予以低分子肝素 0.4 mL(4 250 IU)皮下注射, 2次/d; 补液等治疗。

利伐沙班组发生下肢深静脉血栓6例(19%), 腓静脉1例, 小腿肌间静脉5例, 予以低分子肝素0.4 mL(4 250 IU), 2次/d; 补液等治疗。

两组患者下肢深静脉血栓发生率差异无显著性意义($\chi^2=0.11$, $P=0.74$)。

2组患者均未发生症状性肺栓塞。

2.3 低分子肝素和利伐沙班预防骨转移癌术后患者深静脉血栓的安全性 2组患者均未发生严重出血事件。轻微出血事件: 低分子肝素组3例(7%), 其中皮下淤斑1例, 经观察后逐渐减轻, 未予特殊治疗; 切口内血肿形成2例, 1例为肿瘤型髋关节置换, 1例为脊柱肿瘤后路减压内固定后, 2例患者均经停用抗凝药并再次手术清除血肿。

利伐沙班组发生切口血肿2例(6%), 1例为股骨干肿瘤切除、骨水泥填充、内固定, 经停药、抽吸血肿局部加压后痊愈。1例为骶骨肿瘤刮除、内固定后, 予以停药及血肿清除。2组病例均无牙龈出血、便血或咯血。

2组患者出血事件发生率的差异无显著性意义(校正 $\chi^2=0.083$, $P > 0.05$)。

2.4 低分子肝素和利伐沙班预防骨转移癌患者术后深静脉血栓的血液指标的变化 2组患者经低分子肝素和利伐沙班治疗前后血小板计数、活化部分凝血酶时间及凝血酶原时间的差异均无显著性意义($P > 0.05$; 表2)。

3 讨论 Discussion

与非肿瘤患者相比, 癌症患者术后深静脉血栓的发生率是前者的2倍^[23], 而且静脉栓塞也是癌症患者术后30 d

内最常见的死因^[24]。作为特殊类型的恶性肿瘤, 骨转移瘤患者本身多具有如下特点: 高龄、活动受限、癌症晚期、常伴病理性骨折, 这些均为深静脉血栓发生的高危因素。更为重要的是, 骨科大手术本身也是极高危因素之一^[11]。因此, 对骨转移瘤患者术后常规使用安全、有效的预防措施是非常必要的。此外, 值得一提的是癌症患者术后预防性抗凝所致的出血风险也高于非肿瘤患者^[25]。这些特殊情况均增加了骨转移瘤患者术后预防性抗凝的复杂性。但是, 目前国内尚无针对这一特殊人群术后预防下肢深静脉血栓的标准化治疗方案, 因此, 作者进行了此项临床研究以探讨两种临床常用的抗凝药物在骨转移瘤患者这一特殊人群中预防性应用中的有效性及安全性。

试验中低分子肝素组下肢深静脉血栓的发生率22% (9/41), 利伐沙班组发生率为19% (6/32), 2组患者深静脉血栓发生率差异无显著性意义 ($\chi^2=0.11$, $P=0.74$)。一方面, 表明低分子肝素与利伐沙班预防骨转移瘤术后深静脉血栓的疗效相当。另一方面, 对比国内外文献中非肿瘤性病变髌、膝关节置换术后未使用预防抗凝时深静脉血栓的发生率为40%–60%^[26-27], 可以推断两者在预防骨转移瘤患者术后深静脉血栓的效果是值得肯定的。此外, 试验中下肢深静脉血栓的发生率高于既往相关研究的结果。唐佩福等^[28]对利伐沙班预防472例下肢创伤患者术后静脉血栓栓塞的多中心研究报道, 9例(2%)患者发生深静脉血栓。唐本强等^[29]对利伐沙班预防成人膝部原发性骨肿瘤术后静脉血栓栓塞报道, 深静脉血栓发生率为12%。试验中术后深静脉血栓发生率高于既往研究结果考虑主要与研究对象的特殊性有关。试验中骨转移瘤患者骨骼强度及韧度均低于正常骨质; 而且, 内置物(如肿瘤型关节、髓内钉)稳定性相对差, 因此, 术后早期往往需长时间卧床或需支具等制动, 而不能如非肿瘤患者那样可尽早行功能锻炼及下床活动。这些均增加了此类患者下肢深静脉血栓的发生的可能性。同时, 这也提示, 对此类患者术后预防性抗凝是否应该加大药量, 延长疗程等值得进一步深入研究。

试验中低分子肝素组3例患者(7%)发生轻微出血事件, 利伐沙班组有2例(6%)出现切口血肿形成。两组出血事件发生率比较, 差异无显著性意义。此外, 两组患者治疗前后血小板计数、活化部分凝血酶时间、凝血酶原时间比较, 差异均无显著性意义 ($P > 0.05$)。说明两者安全性相当, 且对凝血功能影响较小。此外, 5例出血事件中, 4例患者为切口血肿, 表明两者出血的风险主要发生在手术切口。同时, 与既往研究相比, 试验中出血事件的发生率高于既往同类非肿瘤骨科手术^[30]。Lassen等^[31]对2 531例全膝关节置换术后预防性抗凝比较发现: 应用利伐沙班所致出血发生率为3.3%, 低分子肝素组出血发生率为2.7%。Eriksson等^[30]报道2 209例髌关节置换术后预防性应用利伐沙班所致出血发生率为3.2%。试验中出

血事件发生率与既往同类骨肿瘤手术相关报道相当, 唐本强等^[29]报道的膝部原发性骨肿瘤术后预防性抗凝致出血发生率(6%)。骨肿瘤患者术后抗凝致出血的发生率较高, 其可能的主要原因: 与非肿瘤患者手术相比, 骨肿瘤手术切口长, 显露范围大, 组织切除多, 术后残腔大。这些均增加了肿瘤患者术后抗凝致出血的可能性。也表明了骨转移瘤患者术后抗凝的复杂性。因此, 骨科医师应采取相应的措施以降低出血的风险, 尤其是注意切口血肿的预防及处理。

虽然, 试验中低分子肝素与利伐沙班在疗效及安全性上相当, 但两者在临床实际应用方面仍各具特点: 低分子肝素钠费用相对低, 更易于在欠发达地区推广应用; 然而低分子肝素需皮下注射, 如操作不当可致疼痛及皮下血肿, 从而影响患者用药的依从性^[1, 17]。利伐沙班为直接抑制凝血因子Xa的口服药, 避免了皮下注射带来的不适, 但是费用(每天近百元)相对高, 部分患者因此拒绝足疗程应用此药而影响抗凝的效果。

不足与展望: 首先, 本研究纳入的病例数相对少, 且骨转移瘤手术部位不一, 手术方式并不完全相同, 这些都在一定程度上影响了研究对象同质性; 其次, 因试验为回顾性, 患者用药后只在术后1周前后行下肢血管超声检查及血液化验, 缺少术后3 d内及2周左右检查结果, 所以有可能漏诊深静脉血栓。因此, 今后有必要行多中心、大样本、前瞻性的研究以克服上述缺点。进一步的研究方向包括: 延长骨转移瘤患者术后抗凝疗程是否可获得更优的效果。

总之, 试验发现低分子肝素钠及利伐沙班在骨转移瘤患者术后深静脉血栓预防中的疗效及安全性相当, 两者均可有效的预防深静脉血栓的发生, 并有一定的出血风险。此外, 两者在临床实际应用中各有特点。应慎重权衡出血风险与抗栓收益, 予以个体化治疗。

致谢: 衷心感谢河北医科大学第三医院超声科张巍巍医师对本研究的支持。

作者贡献: 齐典文负责课题设计、课题实施、资料收集以及课题数据处理。张国川负责课题提出以及课题方法和课题意义的审核, 论文成文后审核。扈文海、胡彤宇、郭昶志、赵茗和钟志伟负责临床资料的收集及数据审核。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 试验经河北医科大学第三医院伦理委员会批准。

学术术语: 骨转移瘤-指原发于其他系统的恶性肿瘤(如肺癌, 乳腺癌、前列腺癌等)经血液转移到骨骼。骨转移瘤的发生率是骨原发恶性肿瘤的35–40倍, 可致癌性疼痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等并发症, 加速病情的发展, 严重影响癌症患者的生存质量。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(17): 2189-2204.
- [2] Farge D, Deboudeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):56-70.
- [3] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-5505.
- [4] Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD008201.
- [5] Brown A. Preventing venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: improving compliance with clinical practice guidelines. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(6):469-481.
- [6] Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther*. 2009;31(6):1129-1141.
- [7] Farge D, Durant C, Villiers S, et al. Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thromb Res*. 2010;125 Suppl 2:S108-116.
- [8] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版)[J]. *中华外科杂志*, 2012, 50(7):611-614.
- [9] Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost*. 2011;105(3):444-453.
- [10] Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, et al. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92(3):527-535.
- [11] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. *中华骨科杂志*, 2009, 29(6):602-604.
- [12] Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4): CD006649.
- [13] Fotopoulou C, Karavas A, Trappe R, et al. Venous thromboembolism in recurrent ovarian cancer-patients: A systematic evaluation of the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology Ovarian Cancer Study Group (NOGGO). *Thromb Res*. 2009;124(5):531-535.
- [14] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 骨转移瘤外科治疗专家共识[J]. *中华骨科杂志*, 2009, 29(12):1177-1184.
- [15] McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, et al. Thromboembolism. *Clin Evid (Online)*. 2011;2011. pii: 0208.
- [16] Delate T, Witt DM, Ritzwoller D, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin monotherapy for first-line treatment of venous thromboembolism in advanced cancer. *Oncologist*. 2012;17(3):419-427.
- [17] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl): 454S-545S.
- [18] 张晖, 王东, 孙海钰, 等. 髋关节置换后应用利伐沙班预防深静脉血栓疗效及安全性分析[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(30): 5440-5445.
- [19] Thomas TF, Ganetsky V, Spinler SA. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. *Clin Ther*. 2013;35(1):4-27.
- [20] 勘武生, 程文俊, 王俊文, 等. 利伐沙班与低分子量肝素在初次全髋关节置换术后深静脉血栓形成防治中的比较研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2012, 14(6):480-483.
- [21] 郝林. 骨转移瘤的诊断及外科治疗[J]. *山东医药*, 2011, 51(40):7-8.
- [22] Niimi R, Hasegawa M, Sudo A, et al. Evaluation of soluble fibrin and D-dimer in the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis. *Biomarkers*. 2010;15(2):149-157.
- [23] Robert F. The potential benefits of low-molecular-weight heparins in cancer patients. *J Hematol Oncol*. 2010;3:3.
- [24] Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95.
- [25] Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica*. 2008;93(2):273-278.
- [26] Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):132S-175S.
- [27] 吕厚山, 徐斌. 人工关节置换术后下肢深静脉血栓形成[J]. *中华骨科杂志*, 1999, 19(3):155.
- [28] 唐佩福, 马宝通, 曾炳芳, 等. 利伐沙班预防下肢创伤患者术后静脉血栓栓塞的多中心研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2012, 14(9): 737-740.
- [29] 唐本强, 郭卫, 杨荣利, 等. 利伐沙班预防成人膝部骨肿瘤术后静脉血栓栓塞的临床观察[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(39): 2768-2771.
- [30] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-2775.
- [31] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-2786.