

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.024

# 利伐沙班与其他抗栓药用于髌膝关节置换术后有效性与安全性比较系统评价\*

钟燕<sup>1</sup>, 李小丝<sup>1</sup>, 蒋娅莉<sup>1</sup>, 郭睿<sup>1△</sup>, 多布拉<sup>2</sup>

(1. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院, 四川 成都 610041; 2. 西藏自治区日喀则市人民医院, 西藏 日喀则 510370)

**摘要:**目的 评价利伐沙班与其他静脉血栓预防药物用于髌膝关节置换术的有效性与安全性。方法 计算机检索 2009 年 1 月至 2019 年 6 月中国知网、维普、万方、Cochrane Library、PubMed 等数据库, 筛选利伐沙班对比其他抗栓药用于髌膝关节置换术的随机对照试验(RCT)。利用 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估表对纳入研究进行质量评价, 并提取数据; 采用 Revman 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。结果 共纳入 22 个 RCT, 共计 6 954 例受试者。Meta 分析结果显示, 利伐沙班在预防 DVT 方面和低分子肝素、阿司匹林比较, 差异有统计学意义[RR=0.57, 95% CI(0.45, 0.71),  $P < 0.000\ 01$ ; RR=0.47, 95% CI(0.34, 0.64),  $P < 0.000\ 01$ ]; 和阿哌沙班比较, 差异无统计学意义[RR=1.00, 95% CI(0.18, 5.56),  $P = 1.00$ ]; 预防肺动脉血栓栓塞症和低分子肝素、阿司匹林比较差异无统计学意义[RR=0.74, 95% CI(0.32, 1.75),  $P = 0.05$ ; RR=0.62, 95% CI(0.34, 1.15),  $P = 0.13$ ]。大出血方面, 与低分子肝素、阿司匹林、达比加群酯比较, 差异均无统计学意义( $P = 0.25, 0.27, 0.50$ ); 与阿哌沙班皮下瘀斑比较差异有统计学意义[RR=1.81, 95% CI(1.51, 2.84),  $P = 0.01$ ]。结论 利伐沙班用于髌膝关节置换术预防静脉血栓形成的疗效优于低分子肝素和阿司匹林, 与阿哌沙班和达比加群酯相当, 但存在大出血风险。

**关键词:**利伐沙班; 静脉血栓; 髌膝关节置换术; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R969.3; R973+.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)09-0081-08

## Comparison of Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Other Antithrombotic Agents After Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review

ZHONG Yan<sup>1</sup>, LI Xiaosi<sup>1</sup>, JIANG Yali<sup>1</sup>, GUO Rui<sup>1</sup>, DUO Bula<sup>2</sup>

(1. Tibet Chengban Branch of West China Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. People's Hospital of Xigaze, Xigaze, Tibet, China 510370)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban versus other venous thromboembolism prophylaxis agents for the patients undergoing hip and knee arthroplasty. **Methods** The databases of CNKI, VIP, Wangfang, Cochrane Library and PubMed from January 2009 to June 2019 were searched to screen the randomized controlled trials(RCTs) of rivaroxaban versus other antithrombotic agents in the treatment of patients who underwent hip and knee arthroplasty. The bias risk assessment form provided by the Cochrane Collaboration Network was used to evaluate the quality of the included studies, and the data were extracted. Revman 5.3 software was used for Meta-analysis of the data. **Results** A total of 22 RCTs with 6 954 participants were included. Meta-analysis showed that rivaroxaban had significant difference from low molecular weight heparin(LMWH) and aspirin in the prevention of DVT [RR=0.57, 95% CI(0.45, 0.71),  $P < 0.000\ 01$ ; RR=0.47, 95% CI(0.34, 0.64),  $P < 0.000\ 01$ ], while it had no significant difference from apixaban [RR=1.00, 95% CI(0.18, 5.56),  $P = 1.00$ ]. Rivaroxaban had no significant difference from LMWH and aspirin in the prevention of pulmonary thromboembolism[RR=0.74, 95% CI(0.32, 1.75),  $P = 0.05$ ; RR=0.62, 95% CI(0.34, 1.15),  $P = 0.13$ ], it had no significant difference from LMWH, aspirin and dabigatran in the prevention of haemorrhage( $P = 0.25, 0.27, 0.50$ ), the subcutaneous ecchymosis induced by rivaroxaban was significantly different from that induced by apixaban[RR=1.81, 95% CI(1.51, 2.84),  $P = 0.01$ ]. **Conclusion** Rivaroxaban is more effective than LMWH and aspirin in the prevention of venous thrombosis in patients who underwent hip and knee arthroplasty, which is equivalent to apixaban or dabigatran, but it has a risk of increasing the risk of haemorrhage.

**Key words:** rivaroxaban; venous thrombosis; hip and knee arthroplasty; systematic review; Meta-analysis

静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺动脉血栓栓塞症(PTE), 为骨科行全髌关节置换术(THA)和全膝关节置换术(TKA)术后并发症, 发

生率较高, 是患者围术期死亡及医院内非预期死亡的重要因素<sup>[1]</sup>。未进行预防的典型症状性静脉血栓栓塞事件发生率为 15%~30%, 常规预防 VTE 可显著降低 DVT

\*基金项目: 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院院级科研课题[2017-YJ-6]。

第一作者: 钟燕, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电话)028-85537965(电子信箱)1179349180@qq.com。

△通信作者: 郭睿, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电话)028-85534361(电子信箱)264127281@qq.com。

和 PTE 的发生率至 1% ~ 2%<sup>[2]</sup>,我国<sup>[1]</sup>及美国<sup>[3]</sup>血栓预防指南均推荐将行骨科大手术的患者使用抗栓药物。目前,常用抗栓药物有低分子肝素、磺达肝癸钠、华法林、阿司匹林、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、达比加群酯等。注射低分子肝素是预防 VTE 的标准疗法和首选方案,新型口服抗凝药如 Xa 因子抑制剂类和直接凝血酶抑制剂等,因疗效不低于低分子肝素,已广泛用于抗栓治疗。利伐沙班是首个口服的直接 Xa 因子抑制剂,2008 年 10 月在加拿大和欧盟获批上市,2009 年在我国上市,用于预防成年患者 THA/TKA 术后 VTE。目前,尚无利伐沙班与其他多种抗栓药物的直接比较分析,且间接比较纳入研究基本为 2009 年上市前的药物临床试验,缺乏中国的临床应用数据。本研究中对 TKA 和 THA 患者使用利伐沙班与其他抗栓药物的疗效及安全性对照的随机对照试验(RCT)数据进行系统分析。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 2009 年 1 月至 2019 年 6 月中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库(Wangfang Data)、Cochrane Library、PubMed 等数据库的相关文献,同时以文献追溯和人工查阅文献等方法作为辅助。以“髋关节置换术”“Hip Arthroplasty”“膝关节置换术”“Knee Arthroplasty”“静脉血栓”“venous thromboembolism”“利伐沙班”“Rivaroxaban”及其同义词为中英文检索词,不同的数据库适当调整检索策略。

### 1.2 文献纳入与排除标准

文献类型:利伐沙班对比其他抗栓药物用于髋膝关节置换术的 RCT 数据。

纳入标准:接受髋和/或膝关节置换术;年龄不小于 18 岁;RCT 研究;随机分组为利伐沙班(试验组)和其他抗栓药(对照组),各组治疗前均无静脉血栓史及用药史;结局指标为静脉血栓形成情况及出血事件,静脉血栓通过彩超观察;中文和英文文献;结局指标,有效性指标为 DVT 和 PTE 发生例数,安全性指标为大出血事件发生率。

排除标准:重复发表的文献;同一试验进行亚组分析或事后分析文献;与安慰剂对照的 RCT 研究;药物代谢动力学研究、综述及其他研究;老年患者,合并糖尿病;无全文或数据不完整,无法利用的文献;对比低分子肝素的中文研究 Jadad 量表评分为低质量(1~3 分)文献。

### 1.3 文献筛选、偏倚风险评估及数据提取

由 2 位研究者独立完成文献筛选、偏倚风险评估及数据提取,交叉核对后若有分歧讨论解决,仍有分歧咨询第三名研究员。采用 Endnote 7.1 文献管理软件先对

检索文献去重,再根据预先设定的纳入与排除标准对文献题目和摘要进行初筛,最后对可能纳入的文献阅读全文后决定是否纳入。根据 Cochrane 协作网系统评价手册(第 5 版)中的偏倚风险评估工具对纳入文献进行方法学质量评价,并采用 Jadad 量表对利伐沙班对比低分子肝素的中文文献质量进行评分。数据提取包括纳入文献的第一作者、发表年限、手术名称、研究设计、用药方案(试验药物、用法用量、给药时间、预防时机)和观察指标等。数据提取过程中若提取指标单位或数据类型不同,应统一单位或换算数据类型。

### 1.4 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件分析数据,直接比较利伐沙班与其他抗栓药物的有效性和安全性。二分类变量采用相对危险度(RR)效应量,以 95% 可信区间(95% CI)表示;检验统计量  $Q$ ,以  $I^2$  评估各研究间的异质性。若  $I^2 < 50\%$ ,则认为各研究间无统计学异质性,选择固定效应模型;反之则有统计学异质性,选择随机效应模型。

## 2 结果

### 2.1 文献检索与筛选结果

通过计算机初步检索出 978 篇文献,去重,得到 620 篇文献,对照纳入/排除标准初步阅读题目和摘要筛选得 76 篇文献,进一步阅读全文和去掉利伐沙班对比低分子肝素 Jadad 量表评分为低质量的中文文献后,最终纳入 22 篇文献<sup>[4-25]</sup>,共计 6 954 例受试者。

### 2.2 纳入研究基本特征

22 篇研究文献中,14 项<sup>[4-5,9,11-12,14,17,19-25]</sup>研究对象为 TKA 患者,10 篇为<sup>[5-8,10,12-13,15,16,18]</sup>THA 患者,2 篇<sup>[5,12]</sup>TKA 和 THA 患者均有纳入。利伐沙班与低分子肝素(包括低分子肝素钠、低分子肝素钙、依诺肝素)对照的研究 15 项<sup>[4-18]</sup>,与阿司匹林对照 6 项<sup>[9,19-23]</sup>,与阿哌沙班对照 2 项<sup>[24-25]</sup>,与达比加群对照 1 项<sup>[12]</sup>,有 2 项<sup>[9,12]</sup>研究同时对比了 3 种药物。纳入研究基本特征见表 1。

### 2.3 偏倚风险评估

19 项<sup>[4-11,13-23]</sup>研究具体描述了随机方法,多为计算机产生随机序列,其余 3 项<sup>[12,24-25]</sup>只提及随机,未描述具体的随机方法;仅 4 项<sup>[4,12,17,20]</sup>描述了分配隐藏方法,所有研究结局数据完整,未选择性报告研究结果。详见图 1。

### 2.4 Meta 分析结果

有效性:利伐沙班对照低分子肝素的 15 项研究<sup>[4-18]</sup>结局指标都有 DVT,其中 8 项<sup>[4,8-9,12-13,15,17-18]</sup>还报道了 PTE。6 项<sup>[9,19-23]</sup>利伐沙班与阿司匹林对照的研究均为 TKA 患者,ANDERSON<sup>[20]</sup>纳入了 THA 患者,为保持一致性,该研究未纳入 THA 患者数据进行比较。



群酯抗栓治疗有效性和安全性的 RCT, 每组各纳入接受 TKA 和 THA 患者 60 例, 治疗后各组均未发生静脉血栓事件, 提示利伐沙班与达比加群酯疗效相当。Meta 分析结果显示, 利伐沙班在预防 DVT 方面和低分子肝素、阿司匹林比较, 差异有统计学意义 [ $RR = 0.57, 95\% CI (0.45, 0.71), P < 0.00001$ ;  $RR = 0.47, 95\% CI (0.34, 0.64), P < 0.00001$ ]; 和阿哌沙班、达比加群酯比较, 无

统计学差异 [ $RR = 1, 95\% CI (0.18, 5.56), P = 1.00$ ;  $RR = 0.48, 95\% CI (0.35, 0.66), P = 0.39$ ]; 预防 PTE 与低分子肝素、阿司匹林比较, 均无统计学差异 [ $RR = 0.74, 95\% CI (0.32, 1.75), P = 0.05$ ;  $RR = 0.62, 95\% CI (0.34, 1.15), P = 0.13$ ]。详见图 2 至图 4。

安全性: 抗栓药治疗相关大出血主要指致死性出血、非致死性重要器官(颅内、腹膜后、眼内、关节类等)

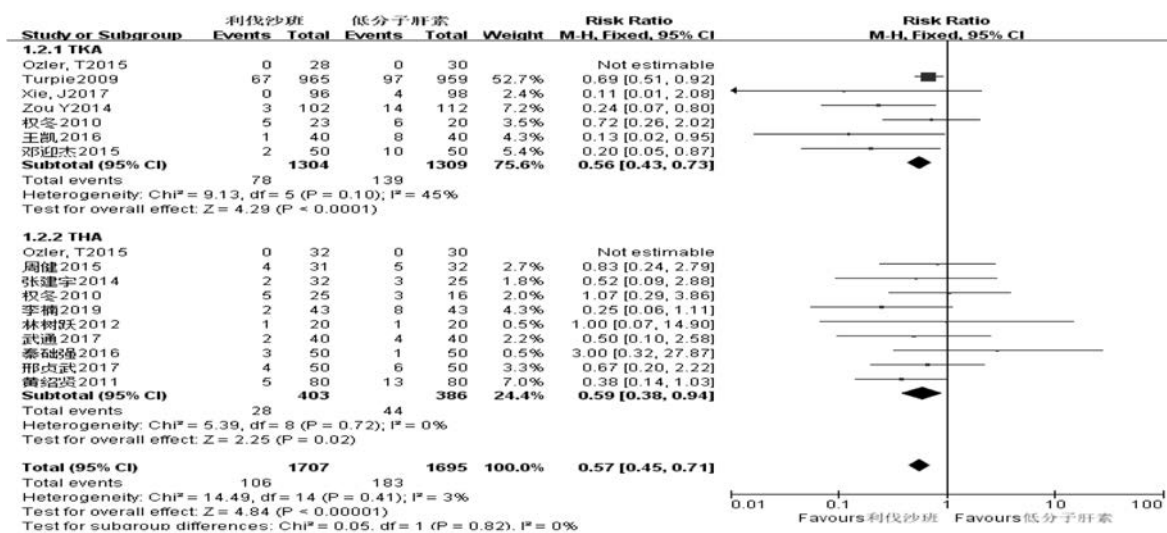


图2 利伐沙班与低分子肝素预防 DVT 的 Meta 分析森林图  
Fig. 2 Meta-analysis Forest plot of rivaroxaban versus LMWH in the prevention of DVT

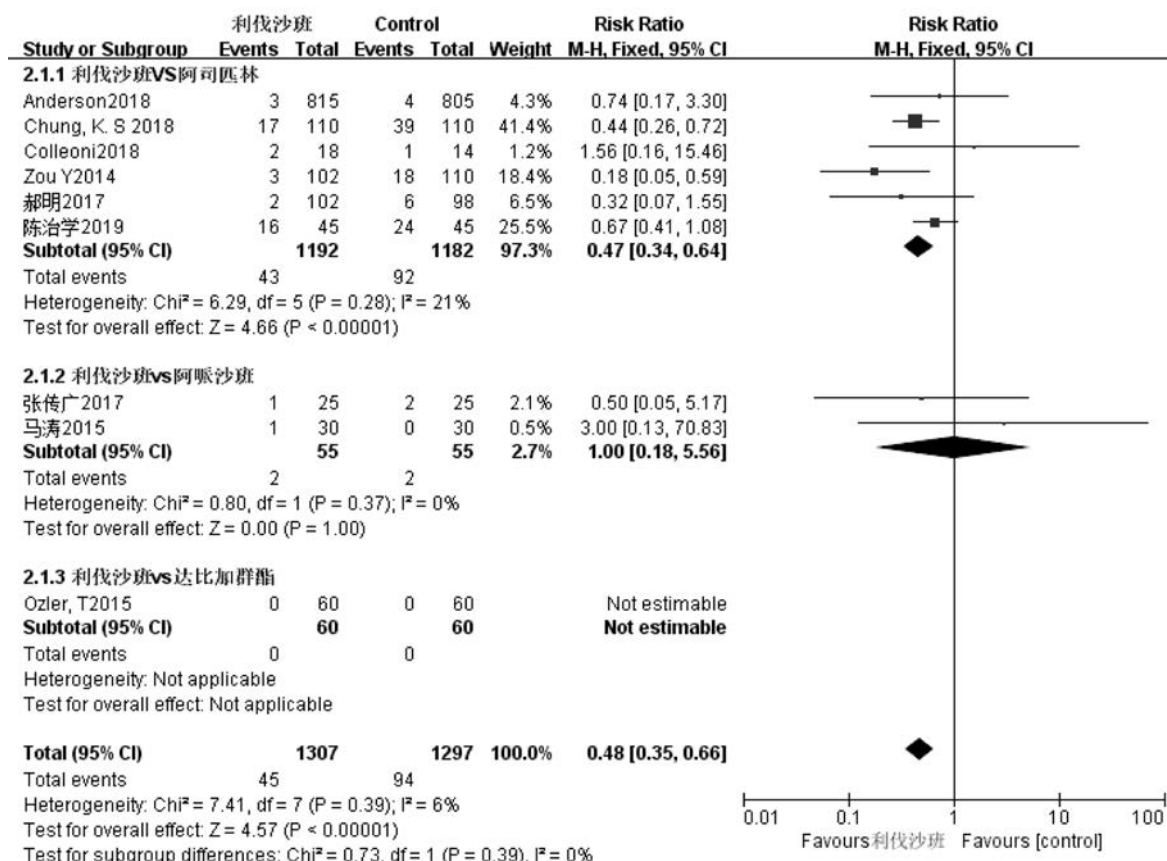


图3 利伐沙班与阿司匹林、阿哌沙班、达比加群酯预防 DVT 的 Meta 分析森林图  
Fig. 3 Meta-analysis Forest plot of rivaroxaban versus aspirin/apixaban/dabigatran in the prevention of DVT

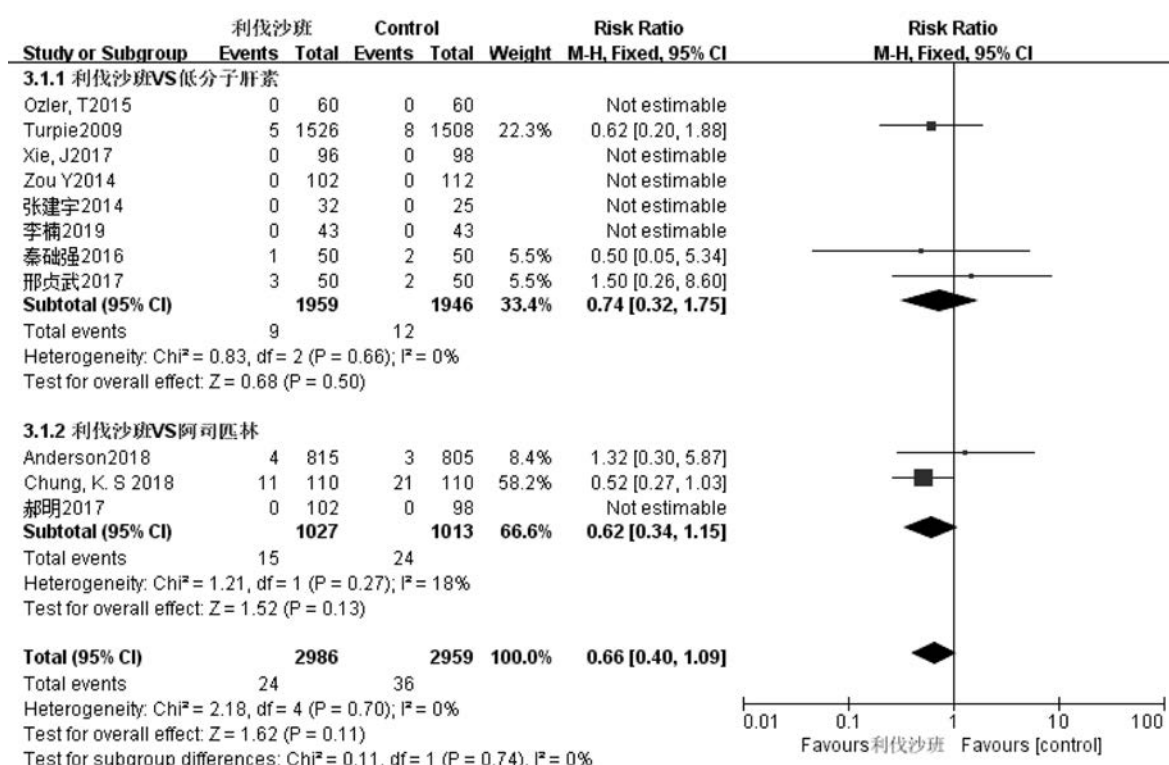


图4 利伐沙班与低分子肝素、阿司匹林预防PTE的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis Forest plot of rivaroxaban versus LMWH/aspirin in the prevention of pulmonary thromboembolism (PTE)

出血、血红蛋白降低 $\geq 2$  g/dL、输注 $\geq 2$  U的全血或浓缩红细胞。7项<sup>[14, 7, 11-12, 16-18]</sup>利伐沙班与低分子肝素对照研究、3项<sup>[19-21]</sup>与阿司匹林对照研究、1项<sup>[12]</sup>与达比加群酯对照研究的结局指标报道了大出血发生例数。Meta分析结果显示,利伐沙班对比3种药物,均无统计学差异( $P=0.25, 0.27, 0.50$ )。详见图5。同时,纳入研究显示,利伐沙班同低分子肝素、阿司匹林、达比加群酯均可引起少数胃肠道出血、牙龈出血、切口血肿等临床相关的非大出血。利伐沙班与阿哌沙班对照的2项研究<sup>[24-25]</sup>只报道了皮下瘀斑的形成,同时两者间有显著差异[ $RR=1.81, I^2=44\%$ , 95%  $CI(1.51, 2.84)$ ,  $P=0.01$ ]。详见图6。

## 2.5 发表偏倚

由图7可知,利伐沙班对照低分子肝素的研究可能存在一定发表偏倚,对照阿司匹林的研究基本不存在发表偏倚,对照阿哌沙班仅2项研究作发表偏倚评估无意义。排除任何一项利伐沙班对照低分子肝素小样本研究后的结果与现有结果一致,即两者预防DVT有显著差异。

## 3 讨论

Meta分析结果显示,利伐沙班预防DVT效果优于低分子肝素和阿司匹林,不劣于其他新型口服抗凝药如阿哌沙班和达比加群酯,预防PTE无差异,但大出血及临床相关的非大出血未显示低风险。虽然漏斗图显示,利伐沙班对照低分子肝素的研究可能存在发表偏倚,但

敏感性分析后结果无改变。造成漏斗图不对称的原因可能不包括选择偏倚和方法学质量过低,而是真实的异质性,即效应量不同由研究的样本大小造成。

2016年,美国胸科医师学会发布的ACCP-10<sup>[2]</sup>着重认可了新型口服抗凝药物在VTE治疗中的地位,指出该类药物是治疗VTE安全、有效和便捷的方式。单项临床试验<sup>[26-27]</sup>和最新发表的系统评价<sup>[28]</sup>均证实利伐沙班用于预防THA/TKA术后总VTE的疗效显著优于低分子肝素,利伐沙班相较其他口服抗凝药的疗效是否更佳尚无统一论,需开展更多研究来证实。争议一,阿司匹林原本在预防静脉血栓方面的疗效于2012年才被ACCP指南<sup>[29]</sup>首次推荐用于预防人工关节置换术后VTE,推荐等级1B级,目前国内仍较少运用。曾敬等<sup>[30]</sup>用阿司匹林预防THA术后静脉血栓栓塞症的研究进展指出,阿司匹林抗凝效果优于华法林和达比加群酯,不低于低分子肝素。最新一项Meta分析<sup>[31]</sup>提示,阿司匹林和利伐沙班的疗效无差异,纳入的6项利伐沙班对比阿司匹林疗效的RCT分析显示,利伐沙班组有更低的DVT发生率。值得注意的是,阿司匹林预防全关节置换术后VTE的最适剂量和使用时长文献报道不一,国际亦无标准,未来关于阿司匹林预防髋、膝关节置换术后VTE的研究可多集中于个性化抗凝方案的制订。争议二,未检索到Xa因子抑制剂同类制剂间直接比较的国外研究,该文纳入的2项利伐沙班与阿哌沙班疗效对照

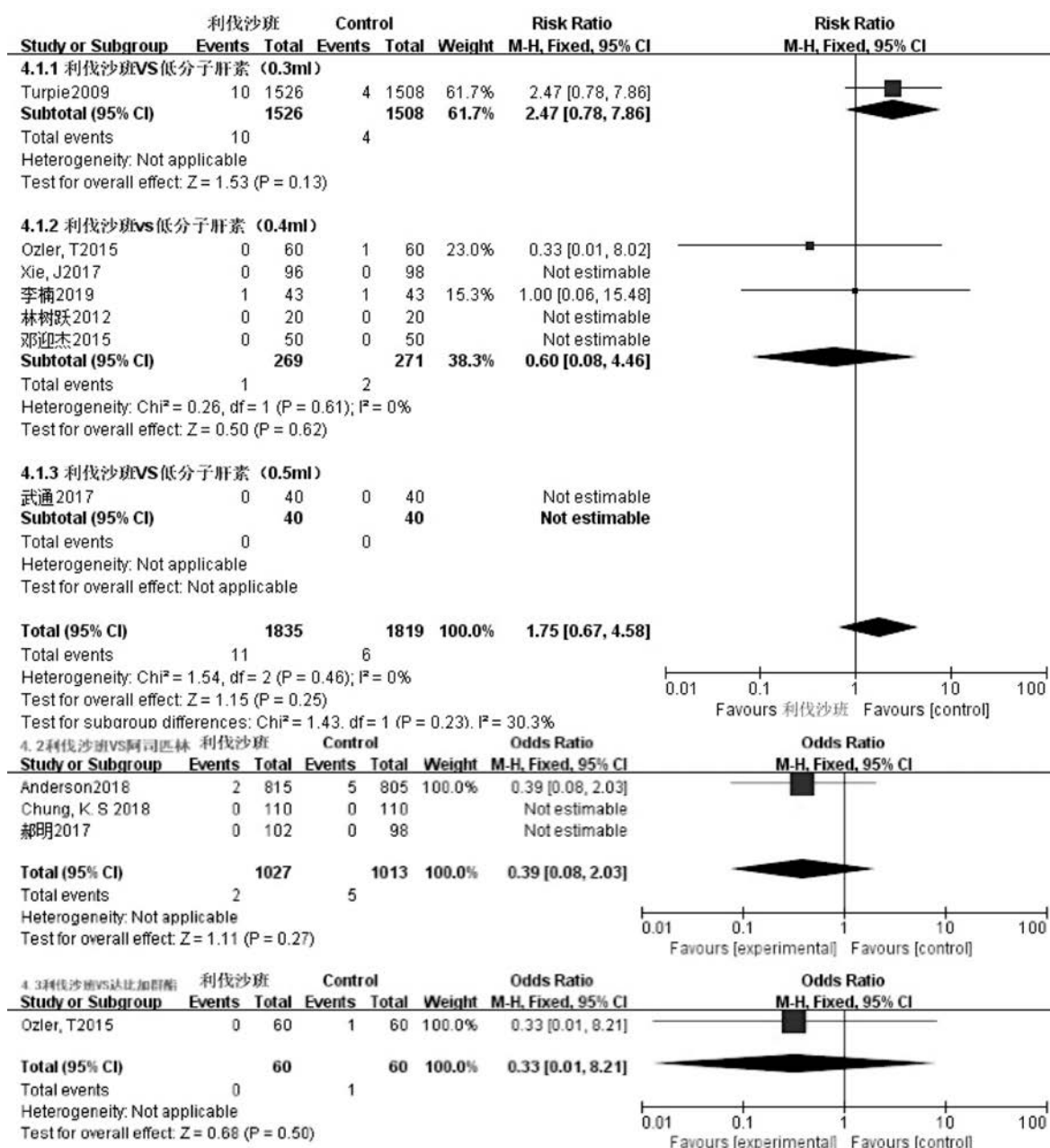


图5 利伐沙班与低分子肝素、阿司匹林、达比加群酯治疗大出血的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis Forest plot of rivaroxaban versus LMWH/aspirin/dabigatran in the prevention of hemorrhage

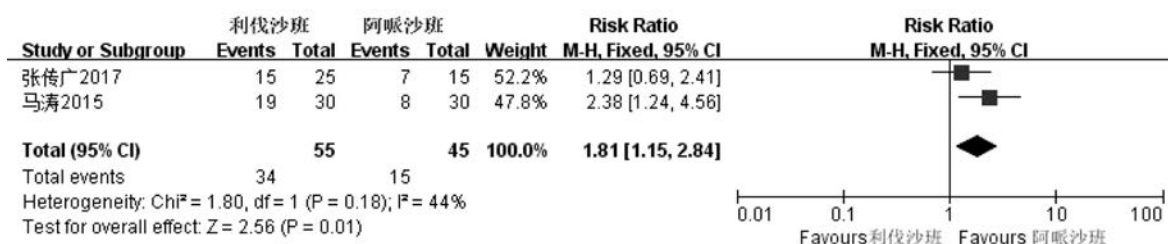


图6 利伐沙班与阿哌沙班治疗皮下瘀斑的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis Forest plot of rivaroxaban-induced versus apixaban-induced subcutaneous ecchymosis

的国内临床研究数据虽有限,但 Meta 分析提示,两者疗效无差异,利伐沙班用药后皮下瘀斑发生率高于阿哌沙班,这与一项间接比较两者安全性系统评价<sup>[32]</sup>的结论

一致,即在 TKA 中,阿哌沙班可能有更低的出血事件发生率。争议三,直接凝血酶抑制剂利伐沙班是市场上在 TKA/THA 术后血栓预防治疗领域可与利伐沙班竞

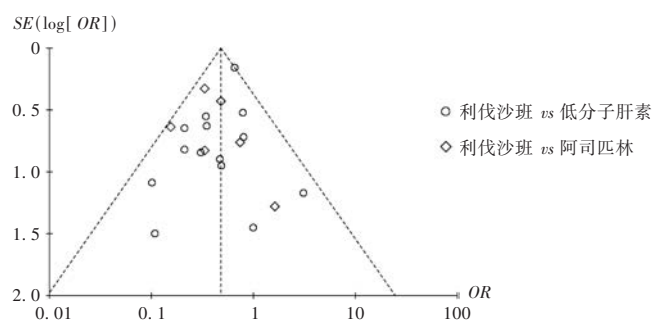


图7 利伐沙班对照低分子肝素、阿司匹林研究的倒漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of rivaroxaban versus LMWH/aspirin

争市场份额的新药物,几乎无关于直接比较两者有效性的研究,有一项关于两者均与低分子肝素间接比较的分析显示,利伐沙班预防DVT更有效,亦增加出血风险<sup>[33]</sup>;另一项研究显示,现有临床数据不能为任何一种药物优于另一种药物提供依据<sup>[34]</sup>。纳入的一项利伐沙班对比达比加群酯疗效的RCT<sup>[12]</sup>研究,两组在观察期均未发现VTE,利伐沙班组有5例小出血事件,达比加群酯组有1例大出血事件、4例小出血事件,两组疗效和安全性比较无差异。同为新型口服抗凝药的阿哌沙班和达比加群酯虽疗效不差于利伐沙班,但我国这2种药物用于择期THA/TKA成年患者不如利伐沙班广泛。

利伐沙班用于择期THA/TKA术后以预防VTE的疗效确切,出血仍为其常见不良反应,包括大出血事件,如致死性出血、重要器官出血等,与永久性停药相关的最常见不良反应为出血事件,上市后出血相关不良反应表现为腹膜后出血、脑出血、硬膜下血肿、硬膜外血肿。多个国家警示其出血风险,美国食品药品监督管理局先后修订药品说明书黑框警示、警告和注意事项。利伐沙班服用时无需进行常规抗凝活性检测,整个抗凝治疗过程中应密切观察,提前停用利伐沙班后血栓事件风险是否升高,以及出血风险是否升高,甚至是可能引起严重或致死性的出血,谨慎评估获益与出血风险后,根据用药目的选择合适剂量和疗程。除充分的临床观察外,对血红蛋白/红细胞体积的实验室检查可有助于发现隐匿性出血。

## 参考文献

- [1] 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, 2016, 36(2): 65-71.
- [2] BJØRNARÅ BT, GUDMUNDSEN TE, DAHL OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery[J]. J Bone Joint Surg Br, 2006, 88(3): 386-391.
- [3] KEARON C, AKL EA, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [4] 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.
- [5] 权冬, 朱锦宇, 王华溢, 等. 利伐沙班与低相对分子质量肝素预防人工髋膝关节置换术后静脉血栓栓塞症的前瞻性随机对照研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(12): 1130-1134.
- [6] 黄绍贤, 卢家灵, 徐鸿育. 利伐沙班预防髋关节置换术后下肢深静脉血栓80例[J]. 广西医学, 2011, 33(1): 41-43.
- [7] 林树跃. 利伐沙班预防人工全髋关节置换术后静脉血栓栓塞症的疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(22): 3088-3089.
- [8] 张建宇, 金云珠. 利伐沙班与低分子肝素钙预防髋关节置换术后深静脉血栓形成的疗效分析[J]. 医学综述, 2014, 20(16): 3028-3030.
- [9] ZOU Y, TIAN SQ, WANG YH, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(7): 660-664.
- [10] 周健, 刘忠达, 林伟龙. 髋关节置换术后利伐沙班预防下肢深静脉血栓的疗效与安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1106-1108.
- [11] 邓迎杰, 宋玉成, 方锐, 等. 利伐沙班预防膝关节置换术后深静脉血栓形成50例疗效及安全性评价[J]. 中国药业, 2015, 24(22): 61-62.
- [12] OZLER T, ULUÇAY C, ÖNAL A, et al. Comparison of switch-therapy modalities (enoxaparin to rivaroxaban/dabigatran) and enoxaparin monotherapy after hip and knee replacement[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2015, 49(3): 255-259.
- [13] 秦础强, 张亮, 张志, 等. 不同方法对全髋关节置换术后患者静脉血栓栓塞预防效果的比较[J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2016, 8(4): 299-302.
- [14] 王凯. 膝关节置换术后应用低分子肝素和利伐沙班抗凝治疗的分组对照研究[J]. 继续医学教育, 2016, 30(10): 150-151.
- [15] 邢贞武, 余德涛, 邢祯全, 等. 利伐沙班与低分子肝素钙预防全髋关节置换术后深静脉血栓的效果比较[J]. 中国药房, 2017, 28(23): 3247-3250.
- [16] 武通. 利伐沙班与低分子肝素预防髋关节置换术后深静脉血栓形成的疗效对比[J]. 北方药学, 2017, 14(5): 121-122.
- [17] XIE JW, MA J, HUANG Q, et al. Comparison of enoxaparin and rivaroxaban in balance of anti-fibrinolysis and anticoagulation following primary total knee replacement: a pilot study[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 704-711.
- [18] 李楠. 口服利伐沙班对骨科全髋关节置换术后深静脉血栓形成的预防作用[J]. 中国伤残医学, 2019, 27(22): 98-99.
- [19] 郝明, 李文雅. 阿司匹林与利伐沙班预防全髋关节置换术后下肢深静脉血栓的临床对照研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 824-827.
- [20] ANDERSON DR, DUNBAR MJ, MURNAGHAN J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2018, 378(8): 699-707.
- [21] CHUNG KS, SHIN TY, PARK SH, et al. Rivaroxaban and Acetylsalicylic Acid for Prevention of Venous Thromboembolism Following Total Knee Arthroplasty in Korean Patients[J]. Knee