

中图分类号: R969.4; R973+.2
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.01.026

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)01-0116-07



新型口服抗凝药治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞症网状 Meta 分析

李雪梅, 徐文坚, 卢铨广[△]

(广东省中山市小榄人民医院, 广东 中山 528415)

摘要:目的 系统评价不同新型口服抗凝药(NOACs)治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞症(CAVTE)的有效性和安全性。方法 采用计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方(WanFang)、维普(VIP)及 PubMed, The Cochrane Library, Embase 数据库中 与 NOACs 治疗 CAVTE 相关的随机对照试验(RCT), 检索时限为各数据库自建库起至 2023 年 2 月 28 日, 采用 Cochrane 系统评价工具评价纳入文献的质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行风险评估, 采用 Stata 16.0 软件进行网状 Meta 分析。结果 纳入 10 篇文献, 涉及 12 项 RCT, 共 5 080 例患者及 5 种干预措施。网状 Meta 分析结果显示, 在有效性指标中, 考虑全因死亡率和深静脉血栓复发率的最优选择均为利伐沙班, 考虑静脉血栓复发率和肺栓塞复发率的最优选择均为阿哌沙班; 在安全性指标中, 考虑大出血率、临床相关非大出血率和临床相关出血率的最优选择均为利伐沙班。结论 临床选择 NOACs 治疗 CAVTE 时, 应综合考虑其有效性与安全性, 利伐沙班可作为首选药物。

关键词: 新型口服抗凝药; 肿瘤相关静脉血栓栓塞症; 有效性; 安全性; 网状 Meta 分析

Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer – Associated Venous Thromboembolism: A Network Meta – Analysis

LI Xuemei, XU Wenjian, LU Quanguang

(Zhongshan Xiaolan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong, China 528415)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of different novel oral anticoagulants (NOACs) in the treatment of cancer – associated venous thromboembolism (CAVTE). **Methods** Random controlled trials (RCTs) related to NOACs in the treatment of CAVTE were retrieved from the CNKI, CBM, WanFang, VIP, PubMed, The Cochrane Library, and Embase databases from the inception of each database to February 28, 2023. The quality of the included studies was evaluated by the Cochrane system evaluation manual, the risk assessment was conducted by the RevMan 5.3 software and the network Meta – analysis was performed by the Stata 16.0 software. **Results** Ten studies were included, involving 12 RCTs, 5 080 patients, and five intervention measures. The network Meta – analysis results showed that in terms of efficacy endpoints, rivaroxaban was the optimal choice when considering the all – cause mortality and deep vein thrombosis recurrence rate, apixaban was the optimal choice when considering the efficacy endpoints of VTE recurrence rate and pulmonary embolism recurrence rate; in terms of safety endpoints, rivaroxaban was the optimal choice when considering major bleeding rate, clinically relevant non – major bleeding rate, and clinically relevant bleeding rate. **Conclusion** Based on the comprehensive evaluation of efficacy and safety, rivaroxaban can be considered as the preferred choice when selecting NOACs for the clinical treatment of CAVTE.

Key words: novel oral anticoagulants; cancer – associated venous thromboembolism; efficacy; safety; network Meta – analysis

肿瘤相关静脉血栓栓塞症(CAVTE)是肿瘤患者的常见并发症, 发病率为 4% ~ 20%, 临床表现主要为深静脉血栓(DVT)或肺栓塞(PE), 是肿瘤患者的第二大死亡原因^[1]。国内外的临床实践指南均建议使用治疗剂量的低分子肝素(LMWH)进行初始和长期单药治疗 CAVTE^[2-3], 但需长期皮下注射, 严重影响患者的用药依从性。各种新型口服抗凝剂(NOACs)在肿瘤治疗中的应用越来越多, 未见 NOACs 治疗 CAVTE 的“头对头”研究。为此, 本研究中对 NOACs 的有效性和安全性进行了网状 Meta 分析, 旨在为临床治疗药物的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: 诊断为 CAVTE; 研究类型为随机对照试验(RCT); 干预措施为采用 NOACs 治疗, 包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班或艾多沙班; 对照措施包括但不限于安慰剂、LMWH 或其他非 NOACs; 结局指标包括有效性指标(①全因死亡率, ②静脉血栓复发率, ③DVT 复发率, ④PE 复发率)和安全性指标(⑤大出血率, ⑥临床相关非大出血率, ⑦临床相关出血率)。

排除标准: 含有重复数据的研究只保留数据最全或最新的研究; 还未出现血栓栓塞肿瘤患者的预防用

第一作者: 李雪梅, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱) xuemeili1785@163.com。

[△]通信作者: 卢铨广, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱) kevinlu_ceo@163.com。

药;干预组使用多种 NOACs,且结局无法区分是由哪种 NOACs 产生。

1.2 文献检索策略

采用计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方(WanFang)、维普(VIP),以及 PubMed, The Cochrane Library, Embase 数据库中的 RCT,检索时限为各数据库自建库起至2023年2月28日。英文检索词包括“Dabigatran”“Rivaroxaban”“Apixaban”“Edoxaban”“cancer – associated venous thromboembolism”“Novel Oral Anticoagulants”;中文检索词包括“达比加群酯”“利伐沙班”“阿哌沙班”“艾多沙班”“新型口服抗凝”“肿瘤”。以主题词和自由词相结合的方式检索,同时辅以手工检索和文献追溯法收集相关文献和会议摘要。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评价

由2名研究者独立筛选文献并提取资料,由第3名研究者进行核对,若遇分歧,则通过深入查阅原始文献或共同讨论决定。根据Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入RCT进行质量评价,包括随机方法、分配隐藏、盲法、结果报告完整性、选择性报告偏倚、其他潜在影响真实性的因素等。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3 软件进行风险评估。采用Stata 16.0 统计学软件进行网状Meta 分析,绘制各指标干预措施的网状关系图。计数资料采用比值比(OR)及其95%置信区间(95%CI)表示。计算不同干预措施的累积排序概率图下面积(SUCRA),根据SUCRA的有效性和安全性的百分比,得出不同干预措施的网络证据关系图。绘制比较 – 校正倒漏斗图,检测网状图中是否存在小样本效应,并进行发表偏倚检验。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到1 351 篇文献,去重后得到782 篇文献,浏览题目和摘要后初筛得到169 篇文献,阅读全文后最终纳入10 篇文献。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的10 篇^[4-13]文献均为英文文献,涉及患者5 080 例。其中,RCT 12 项,对文献^[9,12]分别进行了基于CAVTE 患者的汇总分析。详见表1。

2.3 文献质量评价

采用Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入RCT进行质量评价,结果见图2和图3。其中,文献^[9,12]为临床研究的汇总分析,根据2 项研究分别评价质量,再按高风险 > 不清楚 > 低风险的优先级别叠加取值。当2 项研究均为低风险时,才评价为低风险。

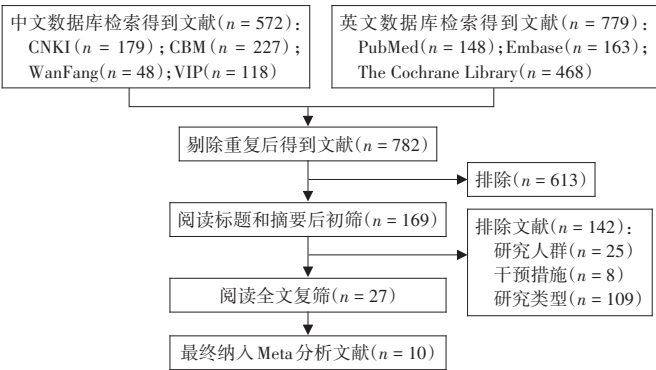


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.4 有效性分析

全因死亡率:共6 项研究^[5-6,8-9,11-12]报道了全因死亡率,涉及3 636 例患者,共5 种干预措施,包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和LMWH。对全因死亡率进行网状Meta 分析,结果见图4 A。SUCRA 概率排序依次为利伐沙班(58.6%) > LMWH(55.7%) > 阿哌沙班(53.9%) > 达比加群酯(45.6%) > 艾多沙班(36.3%)。在网状分析产生的两两比较中,均无显著差异,详见图5。比较 – 校正倒漏斗图显示,多数研究分布于中线上部,提示发表偏倚可能性较小;少数研究分布于底部,不排除小样本效应。详见图6 A。

静脉血栓复发率:共10 项研究^[4-13]报道了静脉血栓复发率,涉及5 072 例患者,共5 种干预措施,包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和LMWH。对静脉血栓复发率进行网状Meta 分析,结果见图4 B。SUCRA 概率排序依次为阿哌沙班(77.1%) > 艾多沙班(72.4%) > 达比加群酯(57.3%) > LMWH(22.0%) > 利伐沙班(21.3%)。在网状分析产生的两两比较中,均无显著差异,详见图5。比较 – 校正倒漏斗图显示,多数研究分布于中线上部,提示发表偏倚可能性较小;少数研究分布于底部,不排除小样本效应。详见图6 B。

DVT 复发率:共5 项研究^[5,7-8,11-12]报道了DVT 复发率,涉及2 794 例患者,共5 种干预措施,包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和LMWH。对DVT 复发率进行网状Meta 分析,结果见图4 C。SUCRA 概率排序依次为利伐沙班(83.6%) > 艾多沙班(66.2%) > 达比加群酯(50.1%) > 阿哌沙班(35.9%) > LMWH(14.3%)。在网状分析产生的两两比较中,艾多沙班显著优于LMWH($P < 0.05$),表现为DVT 复发率更低,详见图7。比较 – 校正倒漏斗图显示,多数研究分布于中线上部,提示发表偏倚可能性较小;少数研究分布于底部,不排除小样本效应。详见图6 C。

PE 复发率:共5 项研究^[5,8,11-13]报道了PE 复发率,涉及3 100 例患者,共5 种干预措施,包括达比加

表 1 纳入文献的基本特征
Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及 发表年份	研究类型	地区	纳入人群	干预措施		纳入病例数(例)		年龄(岁)		随访时间 (月)	结局 指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
AGNELLI 2015 ^[4]	多中心 RCT 亚组分析	意大利, 荷兰, 英国, 澳大利亚, 美国, 加拿大	活动性肿瘤	阿哌沙班	LMWH / VKA	87	80	65.5 64.4 ± 11.3	65.1 64.0 ± 10.8	6	②⑤⑥⑦
AGNELLI 2020 ^[5]	多中心 RCT	欧洲, 以色列, 美国	活动性肿瘤	阿哌沙班	LMWH	576	579	67.2 ± 11.3	67.2 ± 10.9	6	①②③④⑤⑥⑦
MCBANE 2020 ^[6]	多中心 RCT	美国	活动性肿瘤 / 实体瘤	阿哌沙班	LMWH	145	142	64.4 (11.3)	64.0 (10.8)	6	①②⑤⑥⑦
MOKADEM 2021 ^[7]	单中心 RCT	埃及	活动性肿瘤	阿哌沙班	LMWH	50	50	61.26 ± 11.23	59.94 ± 9.71	6	②③⑤⑥⑦
PLANQUETTE 2022 ^[8]	多中心 RCT	法国	实体瘤 / 高级别淋巴瘤 / 骨髓瘤	利伐沙班	LMWH	74	84	68.6 62.9 ~ 77.8	70.7 62.7 ~ 78.7	3	①②③④⑤⑥⑦
PRINS 2014 ^[9]	多中心 RCT 亚组 汇总分析	全球 38 个国家	活动性肿瘤	利伐沙班	LMWH / VKA	354	301	-	-	12	①②⑤⑥⑦
RASKOB 2016 ^[10]	多中心 RCT 亚组分析	全球 37 个国家	活动性肿瘤	艾多沙班	LMWH / VKA	378	393	66(13)	67(12)	9	②⑤⑥⑦
RASKOB 2018 ^[11]	多中心 RCT	荷兰, 比利时, 英国, 加拿大, 意大利, 法国, 美国, 以色列	活动性肿瘤	艾多沙班	LMWH	522	524	64.3 ± 11.0	63.7 ± 11.7	12	①②③④⑤⑥⑦
SCHULMAN 2015 ^[12]	多中心 RCT 亚组 汇总分析	加拿大, 瑞典, 美国, 英国, 德国	肿瘤	达比加群酯	LMWH / VKA	173	162	62.6 ± 12.6	65.3 ± 15.4	6	①②③④⑤⑥⑦
YOUNG 2018 ^[13]	多中心 RCT	英国	实体瘤 / 血液系统恶性肿瘤	利伐沙班	LMWH	203	203	67(34 ~ 87)	67(22 ~ 87)	6	②④⑤⑥⑦

注: LMWH 为低分子肝素; VKA 为维生素 K 拮抗剂; - 为未报道。
Note: LMWH refers to low molecular weight heparin; VKA refers to vitamin K antagonist; - refers to not reported.

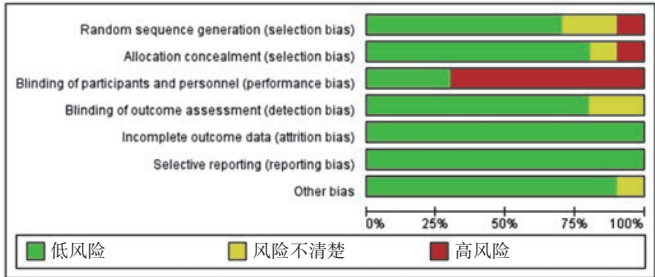


图 2 纳入 RCT 偏倚风险项目所占比例
Fig. 2 Proportion of bias risk of included RCTs

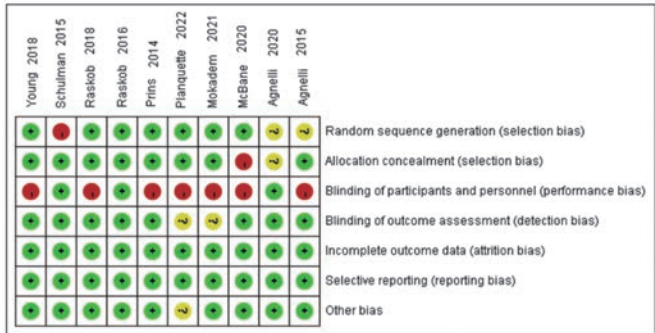


图 3 纳入 RCT 的偏倚风险分析
Fig. 3 Bias risk of included RCTs

群酯、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和 LMWH。对 PE 复发率进行网状 Meta 分析, 结果见图 4 D。SUCRA 概率

排序依次为阿哌沙班(82.6%) > 达比加群酯(50.8%) > 艾多沙班(48.3%) > LMWH(44.5%) > 利伐沙班(23.8%)。在网状分析产生的两两比较中, 均无显著差异, 详见图 7。比较 - 校正倒漏斗图显示, 多数研究分布于中线上部, 提示发表偏倚可能性较小; 少数研究分布于底部, 不排除小样本效应。详见图 6 D。

2.5 安全性分析

大出血率: 共 10 项研究^[4-13]报道了大出血率, 涉及 5 052 例患者, 共 5 种干预措施, 包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和 LMWH。对大出血率进行网状 Meta 分析, 结果见图 4 E。SUCRA 概率排序依次为利伐沙班(89.4%) > 阿哌沙班(59.9%) > 达比加群酯(52.5%) > LMWH(35.6%) > 艾多沙班(12.5%)。在网状分析产生的两两比较中, 利伐沙班显著优于艾多沙班和 LMWH($P < 0.05$), 表现为大出血率更低, 详见图 8。比较 - 校正倒漏斗图显示, 多数研究分布于中线上部, 提示发表倒偏倚可能性较小; 少数研究分布于底部, 不排除小样本效应。详见图 6 E。

临床相关非大出血率: 共 10 项研究^[4-13]报道了临床相关非大出血率, 涉及 5 052 例患者, 共 5 种干预措施, 包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和

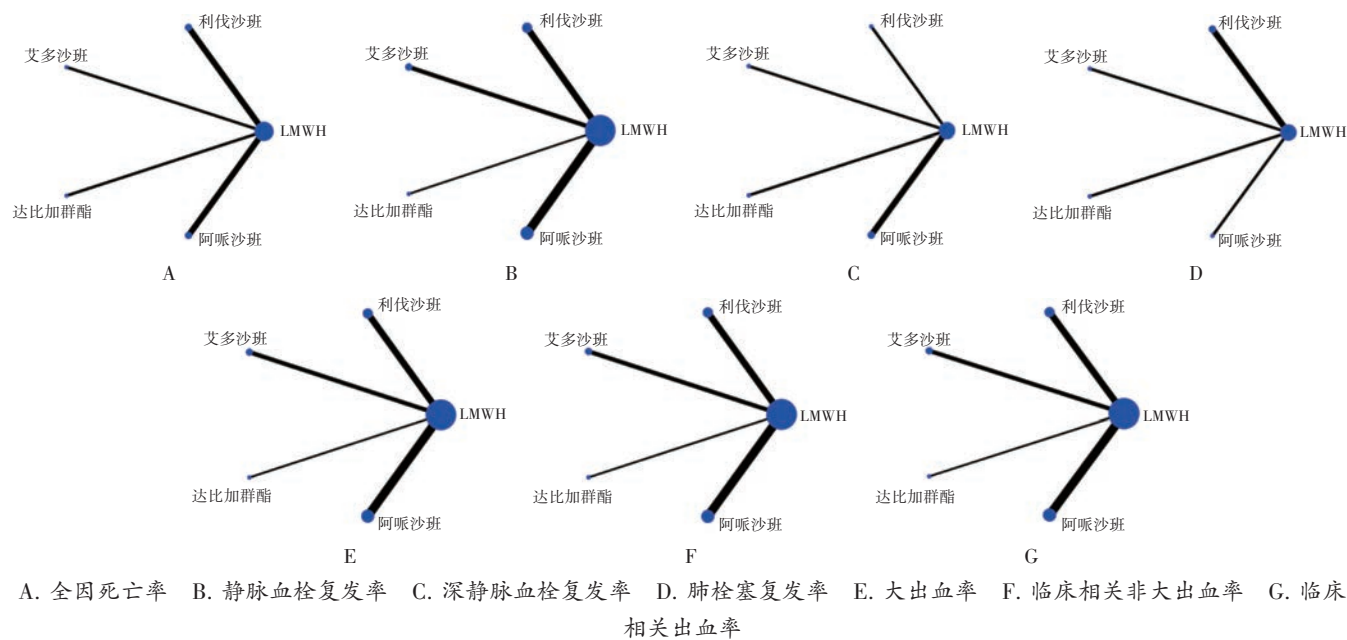


图 4 新型口服抗凝药治疗 CAVTE 有效性与安全性的网络证据关系图

A. All - cause mortality rate B. Venous thrombosis recurrence rate C. Deep vein thrombosis recurrence rate D. Pulmonary embolism recurrence rate E. Massive hemorrhage rate F. Clinically relevant non - massive hemorrhage rate G. Clinically relevant bleeding rate

Fig. 4 Network evidence relationship between the efficacy and safety of novel oral anticoagulants in the treatment of CAVTE

阿哌沙班	1. 22 (0. 35, 4. 21)	1. 06 (0. 47, 2. 43)	1. 88 (0. 77, 4. 60)	1. 78 (0. 95, 3. 34)
0. 94 (0. 39, 2. 27)	达比加群酯	0. 87 (0. 26, 2. 91)	1. 54 (0. 45, 5. 28)	1. 46 (0. 50, 4. 24)
0. 89 (0. 45, 1. 77)	0. 95 (0. 40, 2. 24)	艾多沙班	1. 77 (0. 77, 4. 08)	1. 67 (0. 96, 2. 93)
1. 03 (0. 53, 2. 01)	1. 10 (0. 46, 2. 60)	1. 16 (0. 60, 2. 24)	利伐沙班	0. 95 (0. 51, 1. 75)
1. 00 (0. 61, 1. 66)	1. 07 (0. 52, 2. 20)	1. 13 (0. 71, 1. 80)	0. 97 (0. 61, 1. 56)	LMWH

注:左下为全因死亡率,右上为静脉血栓复发率。

图 5 全因死亡率与静脉血栓复发率的网状 Meta 分析结果

Note: bottom left refers to all - cause mortality, and upper right refers to venous thrombosis recurrence rate.

Fig. 5 Results of the network Meta - analysis of all - cause mortality and venous thrombosis recurrence rate

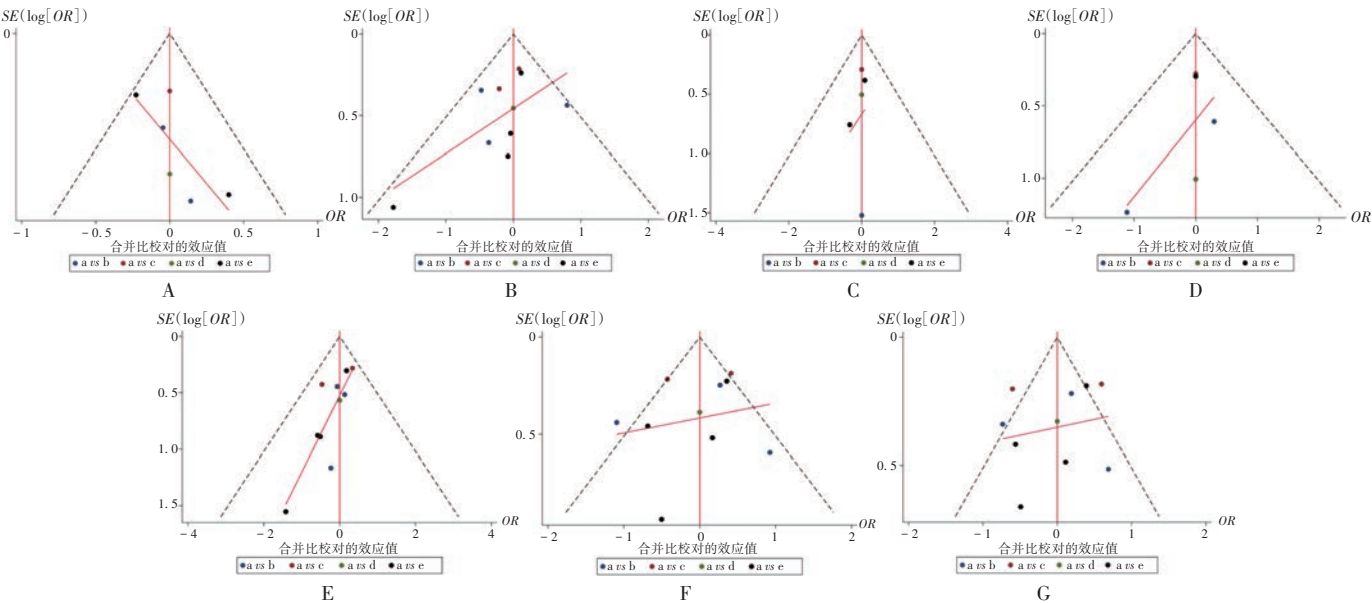
LMWH。对临床相关非大出血率进行网状 Meta 分析,结果见图 4 F。SUCRA 概率排序依次为利伐沙班(70. 8%) > 艾多沙班(55. 4%) > 阿哌沙班(46. 1%) > LMWH(45. 2%) > 达比加群酯(32. 5%)。在网状分析产生的两两比较中,均无显著差异,详见图 8。比较 - 校正倒漏斗图显示,多数研究分布于中线上部,提示发表偏倚可能性较小;少数研究分布于底部,不排除小样本效应。详见图 6 F。

临床相关出血率:共 10 项研究^[4-13]报道了临床相关出血率,涉及 5 052 例患者,共 5 种干预措施,包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和 LMWH。对临床相关出血率进行网状 Meta 分析,结果见图 4 G。SUCRA 概率排序依次为利伐沙班(77. 2%) > 阿哌沙班(60. 4%) > LMWH(40. 1%) > 达比加群酯(38. 4%) > 艾多沙班(33. 9%)。在网状分析产生的两两比较中,均无显著差异,详见图 9。比较 - 校正倒漏斗图显示,多数研究分布于中线上部,提示发表偏倚可能性较小;少数

研究分布于底部,不排除小样本效应。详见图 6 G。

3 讨论

2022 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南^[2]和 2019 年版中国 CAVTE 预防和治疗指南^[3]均推荐使用 NOACs 和 LMWH 用于 CAVTE 的治疗。NOACs 治疗 CAVTE 的循证医学证据经历了 2 个阶段。第 1 个阶段(2013 年至 2016 年),NOACs 在申请上市阶段进行了针对静脉血栓栓塞症的全球多中心临床试验,之后把其中的肿瘤患者进行了事后亚组分析,得到 NOACs 不劣于 LMWH 的结论,早期的 Meta 分析主要纳入此类研究^[14-15]。第 2 个阶段(2018 年至今),专门针对活动性肿瘤患者的 NOACs 治疗 CATVE 临床试验陆续开展并报道了结果。但 RIAZ 等^[16]由于只考虑了达肝素钠这一种 LMWH 的对照方式,仅纳入 4 项研究。WU 等^[17]虽纳入了 15 项研究,但研究同时涉及了 NOACs 治疗和预防 CATVE,对网络 Meta 分析的异质性有一定影响。本研究中纳入文献兼顾了全面性和异质性。



注:a为安慰剂,b为利伐沙班,c为艾多沙班,d为达比加群酯,e为阿哌沙班。

A. 全因死亡率 B. 静脉血栓复发率 C. 深静脉血栓复发率 D. 肺栓塞复发率 E. 大出血率 F. 临床相关非大出血率
G. 临床相关出血率

图6 新型口服抗凝药治疗CAVTE有效性与安全发表偏倚的比较-校正倒漏斗图

Note:a refers to placebo,b refers to rivaroxaban,c refers to edoxaban,d refers to dabigatran,and e refers to apixaban.

A. All - cause mortality rate B. Venous thrombosis recurrence rate C. Deep vein thrombosis recurrence rate D. Pulmonary embolism recurrence rate E. Massive hemorrhage rate F. Clinically relevant non - massive hemorrhage rate G. Clinically relevant bleeding rate

Fig. 6 Comparison - correction funnel plot of publication bias of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in the treatment of CAVTE

阿哌沙班	1. 60 (0. 19,13. 73)	1. 66 (0. 60,4. 54)	2. 94 (0. 51,17. 03)	1. 72 (0. 83,3. 55)
1. 25 (0. 38,4. 12)	达比加群酯	1. 03 (0. 12,8. 75)	1. 83 (0. 14,24. 08)	1. 07 (0. 14,8. 06)
1. 51 (0. 63,3. 65)	1. 21 (0. 39,3. 81)	艾多沙班	1. 77 (0. 31,10. 16)	1. 03 (0. 51,2. 08)
5. 11 (0. 24,108. 34)	4. 10 (0. 18,94. 77)	3. 38 (0. 16,70. 19)	利伐沙班	0. 58 (0. 12,2. 89)
0. 80 (0. 41,1. 56)	0. 64 (0. 24,1. 73)	0. 53 (0. 30,0. 94)	0. 16 (0. 01,3. 08)	LMWH

注:左下为深静脉血栓复发率,右上为肺栓塞复发率。红色为差异有统计学意义,图8同。

图7 深静脉血栓复发率和肺栓塞复发率的网状Meta分析结果

Note:bottom left refers to deep vein thrombosis recurrence rate,and upper right refers to pulmonary embolism recurrence rate.The red numbers indicate that the differences are statistically significantly (for Fig. 7 - 8).

Fig. 7 Results of the network Meta - analysis of deep vein thrombosis recurrence rate and pulmonary embolism recurrence rate

阿哌沙班	1. 27 (0. 26,6. 21)	0. 90 (0. 28,2. 86)	0. 75 (0. 24,2. 30)	0. 99 (0. 46,2. 13)
0. 93 (0. 24,3. 69)	达比加群酯	0. 71 (0. 14,3. 64)	0. 59 (0. 12,2. 95)	0. 78 (0. 19,3. 13)
0. 57 (0. 24,1. 31)	0. 61 (0. 16,2. 29)	艾多沙班	0. 83 (0. 25,2. 75)	1. 10 (0. 46,2. 63)
1. 62 (0. 61,4. 32)	1. 74 (0. 44,6. 89)	2. 87 (1. 16,7. 10)	利伐沙班	1. 33 (0. 58,3. 02)
0. 76 (0. 38,1. 52)	0. 81 (0. 25,2. 66)	1. 34 (0. 74,2. 41)	0. 47 (0. 23,0. 93)	LMWH

注:左下为大出血率,右上为临床相关非大出血率。

图8 大出血率与临床相关非大出血率的网状Meta分析结果

Note:bottom left refers to massive hemorrhage rate,and upper right refers to clinically relevant non - massive hemorrhage rate.

Fig. 8 Results of the network Meta - analysis of massive hemorrhage rate and clinically relevant non - massive hemorrhage rate

阿哌沙班				
1. 22 (0. 60,2. 46)	达比加群酯			
0. 90 (0. 25,3. 25)	0. 74 (0. 17,3. 20)	艾多沙班		
0. 89 (0. 39,2. 05)	0. 73 (0. 25,2. 18)	1. 00 (0. 21,4. 62)	利伐沙班	
1. 51 (0. 71,3. 23)	1. 24 (0. 44,3. 51)	1. 69 (0. 38,7. 53)	1. 69 (0. 55,5. 23)	LMWH

图9 临床相关出血率的网状Meta分析结果

Fig. 9 Results of the network Meta - analysis of clinically relevant bleeding rate

利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班通过抑制凝血因子Xa发挥抗凝作用,达比加群酯在体内转化为达比加群,通过抑制凝血因子IIa(凝血酶)活性中心发挥抗凝作用。口服后血药浓度较快达到峰值(起效快),半衰期较短(停药后抗凝作用消失较快),有良好的剂量反应关系,常规使用不需要监测和调整剂量^[18-21]。本研究结果显示,在有效性指标中,考虑全因死亡率和DVT复发率最优选择均为利伐沙班,考虑静脉血栓复发率和PE复发率最优选择均为阿哌沙班;在安全性指标中,本研究中细化了出血指标,包括大出血、临床相关非大出血、临床相关出血,最优选择均为利伐沙班。临床相关出血实际上是大出血和临床相关非大出血的总和,这3个出血指标中,艾多沙班和达比加群酯都在至少1个指标的排名中垫底,提示临床在选择这2种药物时需谨慎观察,而利伐沙班在安全性方面表现最好,这与WU等^[17]的研究结果一致。故临床选择NOACs治疗CATVE时,应综合考虑其有效性和安全性,利伐沙班可作为首选药物。

但本研究也有一定局限性。1)因为早期RCT研究实际上是针对静脉血栓栓塞症总人群进行的随机化,在事后亚组分析中的CATVE占总人群比例仅为2.5%~6.6%^[19],故事后亚组分析不一定满足随机化分组原则。2)本研究中除NOACs与LMWH的直接比较而产生NOACs间的间接比较外,NOACs间无任何直接比较,导致网状不能成环,不能进行一致性评价。3)纳入研究存在发表偏倚,可能是由于部分研究样本量过小,且阴性结果不宜发表所致。因此,本研究结果仍需“头对头”的高质量RCT进一步验证。

参考文献

- [1] KHORANA AA, FRANCIS CW, CULAKOVA E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 632 - 634.
- [2] FALANGA A, AY C, DI NISIO M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(5): 452 - 467.
- [3] 马 军, 秦叔逵, 吴一龙, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(13): 653 - 660.
- [4] AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(12): 2187 - 2191.
- [5] AGNELLI G, BECATTINI C, MEYER G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): 1599 - 1607.
- [6] MCBANE RD 2ND, WYSOKINSKI WE, LE - RADEMACHER JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy - associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(2): 411 - 421.
- [7] MOKADEM ME, HASSAN A, ALGABY AZ. Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis [J]. *Vascular*, 2021, 29(5): 745 - 750.
- [8] PLANQUETTE B, BERTOLETTI L, CHARLES - NELSON A, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in cancer - associated thromboembolism: a randomized trial [J]. *Chest*, 2022, 161(3): 781 - 790.
- [9] PRINS MH, LENSING AW, BRIGHTON TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN - DVT and EINSTEIN - PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials [J]. *Lancet Haematol*, 2014, 1(1): 37 - 46.
- [10] RASKOB GE, VAN ES N, SEGERS A, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non - inferiority subgroup analysis of the Hokusai - VTE randomised, double - blind, double - dummy trial [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(8): e379 - e387.
- [11] RASKOB GE, VAN ES N, VERHAMME P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer - associated venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7): 615 - 624.
- [12] SCHULMAN S, GOLDBABER SZ, KEARON C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(1): 150 - 157.
- [13] YOUNG AM, MARSHALL A, THIRLWALL J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT - D) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2017 - 2023.
- [14] VEDOVATI MC, GERMINI F, AGNELLI G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta - analysis [J]. *Chest*, 2015, 147(2): 475 - 483.
- [15] VAN DER HULLE T, DEN EXTER PL, KOOIMAN J, et al. Meta - analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer - associated acute venous thromboembolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(7): 1116 - 1120.
- [16] RIAZ IB, FUENTES HE, NAQVI SAA, et al. Direct oral anticoagulants compared with Dalteparin for treatment of cancer - associated thrombosis: a living, interactive systematic review and network meta - analysis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(2): 308 - 324.
- [17] WU S, LV M, CHEN J, et al. Direct oral anticoagulants for venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and network meta - analysis [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2022, 30(12): 10407 - 10420.
- [18] XU D, SU C, PAN J. Advances and application of a novel oral anticoagulant in specific populations: dabigatran etexilate [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(2): 106 - 111.
- [19] BAUERSACHS R, KHORANA AA, LEE AYY, et al. Cancer -