

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0106-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.026



基于属性层次分析模型和加权 TOPSIS 法的低分子肝素注射液药物利用评价标准建立与应用*

俞秀恒, 郭艺楠, 赵 语[△]

(重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331)

摘要:目的 进一步提高低分子肝素(LMWH)注射液的临床合理用药水平。方法 以药品说明书(含达肝素、那屈肝素钙、依诺肝素钠)为基础,参考相关指南和文献,通过德尔菲法建立 LMWH 注射液的药物利用评价(DUE)标准。提取 2023 年 1 月至 7 月某三级医院使用 LMWH 注射液的住院患者病历(300 份,使用前 3 种 LMWH 各 100 份),采用逼近理想解排序(TOPSIS)法评价该药的使用合理性。结果 病历中评价指标与最优方案的相对接近程度, $\geq 80\%$ (合理)的占 16.00%, $70\% \sim < 80\%$ (基本合理)的占 44.00%, $60\% \sim < 70\%$ (基本合理)的占 39.00%, $< 60\%$ (不合理)的占 1.00%。其中,达肝素、那屈肝素钙、依诺肝素钠的平均 C_i 分别为 $(79.19 \pm 0.12)\%$ 、 $(72.62 \pm 0.10)\%$ 、 $(76.22 \pm 0.10)\%$,组间比较,差异有统计学意义($F = 9.016, P < 0.001$);用药不合理病历数分别为 1 份、2 份、0 份,不合理问题主要为适应证不适宜,给药时机与给药剂量不适宜,实验室检查不完善及不良反应未进行监测和上报。结论 该研究中建立的标准与方法可用于评价 LMWH 临床使用的合理性。

关键词:低分子肝素;药物利用评价;加权逼近理想解排序法;属性层次模型;达肝素;那屈肝素钙;依诺肝素钠

Establishment and Application of Criteria for Drug Utilization Evaluation of Low - Molecular - Weight Heparin Injection Based on Attribute Hierarchy Model and Weighted TOPSIS Method

YU Xiuheng, GUO Yinan, ZHAO Yu

(University - Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 401331)

Abstract: Objective To promote the clinical rational use of low - molecular - weight heparin (LMWH) injection. **Methods** Based on the drug instructions (involving daheparin, nadroparin calcium, enoxaparin sodium), relevant guidelines and literature, a drug utilization evaluation (DUE) criteria for LMWH injection was established by the Delphi method. A total of 300 medical records (100 for each of the above three LMWHs) of inpatients using LMWH injection in a tertiary hospital from January to July 2023 were extracted, and the rationality of drug use was evaluated by the technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS) method. **Results** The medical records with the similarity coefficient of evaluation indicator to ideal solution (C_i) $\geq 80\%$ (rational) accounted for 16.00%, $70\% \leq C_i < 80\%$ (basically rational) accounted for 44.00%, $60\% \leq C_i < 70\%$ (basically rational) accounted for 39.00%, $C_i < 60\%$ (irrational) accounted for 1.00%. The mean C_i of daheparin, nadroparin calcium and enoxaparin sodium were $(79.19 \pm 0.12)\%$, $(72.62 \pm 0.10)\%$, $(76.22 \pm 0.10)\%$ respectively, with a significant difference between the groups ($F = 9.016, P < 0.001$); there were one, two, zero medical records with irrational medication respectively; the irrational problems mainly were inappropriate indications, inappropriate timing and dosage of administration, incomplete laboratory examination and lack of monitoring and reporting of adverse reactions. **Conclusion** The criteria and methods established in this study can be used to evaluate the rationality of clinical use of LMWHs.

Key words: low - molecular - weight heparin; drug utilization evaluation; weighted TOPSIS method; attribute hierarchy model; daheparin; nadroparin calcium; enoxaparin sodium

低分子(量)肝素(LMWH)是由普通肝素经物理或化学裂解制成的一类分子量较低的低聚混合物,目前国内常用的 LMWH 有达肝素、那屈肝素钙、依诺肝素钠等,主要用于预防和治疗静脉血栓^[1]。因其生物利用度高、抗凝作用持续时间长、无须频繁进行实验室监测、血小板减少(HIT)风险较低等优点,临床应用广泛^[2]。

但由于临床医师对以上几种 LMWH 的认识不够全面,临床可能存在未根据药物特点调整给药方案的现象。药物利用评价(DUE)是一种用于评价用药全过程的系统性、连续性方法,其通过改善药物利用的合理性来优化患者结局,降低治疗成本^[3]。逼近理想解排序(TOPSIS)法在有限的方案中,通过原始数据的归一化

*基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科科研项目[2022WSJK049]。

第一作者:俞秀恒,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)800290@hospital.cqmu.edu.cn。

[△]通信作者:赵语,男,硕士,主任药师,研究方向为药物新剂型与医院药学,(电子信箱)zhaoyuu@hotmail.com。

矩阵,分别找出最优和最劣方案,定量评价对象与两者的相对接近程度,是进行有限方案多目标决策分析时常用的决策方法^[4]。属性层次模型(AHM)能评估各评价指标对总体结果的影响程度,进一步确定TOPSIS相应指标权重,从而更科学地反映多个指标的综合效应^[5]。本研究基于德尔菲法建立了LMWH的DUE准则,并运用加权TOPSIS法对医院300例低分子肝素注射液(达肝素、那屈肝素钙、依诺肝素钠各100例)的使用情况进行评价,通过定量比较3种LMWH临床应用评价结果与最优结果的相对接近程度,明确主要不合理使用的LMWH品种,为进一步促进临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院临床药学管理系统(PASS PharmAssist)调取2023年1月1日至7月31日使用LMWH的出院患者病历。纳入的患者住院期间均使用LMWH治疗且有明确医嘱;给药时机、使用疗程、用法用量及用药结果记录完整。排除未执行医嘱及死亡,使用LMWH治疗后即出院并转往外院治疗,身高、体质量、血清肌酐浓度和辅助检查等信息缺失,以及用药时间少于3 d的患者。共纳入病历1 383份,用Microsoft Excel 2007软件随机抽取其中的300份病历(使用达肝素、那屈肝素钙、依诺肝素钠各100例)进行研究。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号LL-202113)。

1.2 DUE标准初步制订

制订依据:以3种LMWH药品说明书为基础,参考《中国血栓性疾病防治指南》^[6]、《中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)》^[7]、《肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)》^[8]、《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》^[9]等相关指南^[10-13],与具有高级职称的心血管和临床药学专家讨论,初步制订低分子肝素DUE标准初稿。

修订依据:邀请抗凝相关专业的临床医师(心血管、呼吸内科、骨科、肾内科)4名和药学专家6名,均具有10年以上静脉血栓或肺栓塞诊疗或用药经验;其中,中级职称5名,副高级及以上职称5名。采用在线问卷调查(进行2轮德尔菲调查)。此问卷主要包括专家个人信息,指标熟悉程度(C_s)、指标判断依据(C_a)、LMWH的DUE咨询表、修改建议。使用Likert 5级量表对每个条目的重要性进行评分,5分、4分、3分、2分、1分分别表示非常重要、重要、一般重要、不重要、完全不重要。根据函询专家对指标的重要性评分筛选指标,并结合专家的修改意见对指标进行修改及删减。使用肯德尔和谐系数计算咨询专家的协调程度,满足重要性赋值均

值 >3.5 且变异系数 <0.25 作为标准筛选条目。专家权威系数(C_r)由指标熟悉程度和指标判断依据确定,计算公式为 $C_r = (C_s + C_a) / 2$ ^[14]。根据第1轮德尔菲法的研究结果形成第2轮DUE标准专家咨询表,向首轮完成调查问卷的专家发放。本研究中,2轮专家咨询问卷的回收率均为100.00%,肯德尔和谐系数分别为0.230, 0.216($P < 0.001$),说明咨询专家的协调程度较好,专家一致性程度和可信度高。 C_r 为 0.71 ± 0.46 ,专家权威性得到验证。根据2轮德尔菲法汇总最终确定LMWH的DUE标准,包括3个评价项目13个评价指标,详见表1。其中,DVT为深静脉血栓,VTE为静脉血栓栓塞症,DIC为弥散性血管内凝血,HIT为肝素诱导的血小板减少症,PCI为经皮冠状动脉介入治疗,STEMI为ST段抬高型心肌梗死,SVT为浅静脉血栓。

抽样并建立数据库:收集每份病历中患者的基本信息、疾病诊断、用药信息、疗效结局等,按表1的DUE标准进行用药合理性评价,并将结果按使用LMWH药物品种的不同分类录入Excel表中,建立数据库。其中,评估结果为a时赋10分,为b时赋0分。

确定各指标相对权重:采用AHM计算各指标的相对权重,两两比较各指标的相对重要性,即对于13个指标 $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_{13}$,分别比较指标 μ_i 相对于 μ_j ($i \neq j$)的相对重要性 μ_{ij} 和 μ_{ji} ,要求 $\mu_{ij} \geq 0, \mu_{ji} \geq 0$ 且 $\mu_{ij} + \mu_{ji} = 1$;构建相对属性测定判断矩阵,按式(1)进行一致性检验,再根据式(2)求得各指标相对权重^[5]。

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x \leq 0.5 \end{cases};$$
$$Q_i = \{j / g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\} \quad (1)$$

$$g(\mu_{ij}) - g\left[\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{ij})\right] \geq 0, 1 \leq k \leq n;$$
$$w_i(j) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n \mu_{ij} \quad (2)$$

加权TOPSIS法评价LMWH药物利用:理想状态下的最优方案 Z_j^+ 和最劣方案 Z_j^- 分别为构建的判断矩阵中最大值和最小值的集合,按式(3)和式(4)计算各评价指标的最优解和最劣解;运用式(5)确立各指标与最优方案的相对接近程度(C_i), $<60.00\%$ 为不合理, $60.00\% \sim <80.00\%$ 为基本合理, $\geq 80.00\%$ 为合理,且 C_i 越接近100.00%,表明LMWH注射液应用越合理^[15]。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n [w_j(Z_{ij}^+ - Z_{ij}^-)]^2} \quad (3)$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [w_j(Z_{ij} - Z_{ij}^-)]^2} \quad (4)$$

$$C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-), 0 \leq C_i \leq 100\% \quad (5)$$

表 1 低分子肝素注射液 DUE 标准
Tab. 1 Criteria for DUE of LMWH injection

评价项目	指标名称	标准内容	评价结果	评价项目	指标名称	标准内容	评价结果
用药指征 (A ₁)	适应证(B ₁)	①治疗 DVT(C ₁) ②血液透析时预防血凝块形成(C ₂) ③治疗不稳定型冠状动脉疾病,如不稳定型心绞痛和非 Q 波型心肌梗死(C ₃) ④预防与手术有关的血栓形成(C ₄) ⑤依诺肝素钠可用于内科患者预防 VTE(C ₅)	至少符合 1 条为 a,均不符合为 b	疗程 (B ₈)		③与溶栓剂联用或同时与 PCI 联用,治疗 STEMI:首剂在溶栓治疗前 15 min 至治疗后 30 min 给药(C ₂₉)	
	超药品说明书用药(B ₂)	①产科抗磷脂综合征(C ₆) ②治疗先兆流产(C ₇) ③治疗复发性流产合并血栓状态(C ₈) ④治疗重度子痫前期(C ₉) ⑤其他高危患者的 VTE 预防(C ₁₀)	同上			①治疗急性 DVT:至少需要 5 d(C ₃₀) ②预防与手术有关的血栓形成:须持续至患者可活动为止,一般需 5~7 d 或更长时间(C ₃₁) ③治疗不稳定型心绞痛及非 Q 波心肌梗死:2~8 d,直至临床症状稳定(C ₃₂) ④与溶栓剂联用或同时与 PCI 联用治疗 STEMI:推荐疗程为 8 d,或使用至出院(<8 d)(C ₃₃)	同上
	禁忌证(B ₃)	①对 LMWH 或其注射液中任何赋形剂过敏(C ₁₁) ②出血或严重的凝血障碍相关的出血(与肝素治疗无关的 DIC 除外)(C ₁₂) ③在既往 100 d 内有 HIT 病史或存在循环抗体(C ₁₃) ④临床伴明显的活动性出血和出血风险高的疾病(C ₁₄) ⑤终末期肾病患者(肌酐清除率 < 15 mL/min),达肝素除外(C ₁₅) ⑥难以控制的动脉高压(C ₁₆) ⑦急性感染性心内膜炎(一些栓塞性心脏疾病除外)(C ₁₇)	均不符合为 a,符合任意 1 条为 b		药物相互作用 (B ₉)	①不推荐的联合用药:停用一些能影响凝血的药物,如有联用适应证,应在密切的临床和实验室监测下使用(C ₃₄) ②慎用的联合用药:抗凝剂剂量的阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定和糖蛋白 II b/ III a 受体拮抗剂,右旋糖酐,全身应用糖皮质激素,增加钾水平的药物(C ₃₅)	均符合为 a,至少不符合 1 条为 b
	特殊人群(B ₄)	①儿童暂无数据可参考,应谨慎用药(C ₁₈) ②仅在医师确定确实需要时,才应在妊娠期间使用 LMWH,不建议在母乳喂养期间使用(C ₁₉) ③肝肾功能不全的患者,应在严密监测下慎用(C ₂₀) ④低体质量女性(<45 kg)和男性(<57 kg)需进行密切的临床监测(C ₂₁) ⑤老年人建议在开始治疗前评价肾脏功能(C ₂₂)	至少符合 1 条为 a,均不符合为 b		实验室指标 (B ₁₀)	①使用 LMWH 前进行基线检查,包括:凝血功能检测,全血细胞计数,血小板计数,血清肌酐,转氨酶(C ₃₆) ②监测血小板计数:在开始 LMWH 治疗前检查血小板计数,在治疗过程中定期检查血小板计数(C ₃₇) ③检测血钾:患有糖尿病、慢性肾功能衰竭、代谢性酸中毒、服用已知会升高钾水平药物的患者(C ₃₈)	同上
	用药过程 (A ₂)	给药方式(B ₅) ①皮下给药(C ₂₃) ②静脉给药(C ₂₄)	同上	不良反 (B ₁₂)	药物监测 (B ₁₁)	①与增加出血风险的药物合并用药,需严密监测老年患者和(或)合并有肾功能衰竭患者及治疗期延长超过 10 d 的患者(C ₃₉) ②以下情况需进行治疗监测:肝功能不全;胃肠道溃疡史或任何其他器官可能出血的损伤;脉络视网膜血管疾病;大脑或脊髓手术后;脊髓/硬膜外麻醉或腰椎穿刺;体质量过高或过低(消瘦甚至恶病质,肥胖);HIT(C ₄₀)	同上
给药频次和 剂量(B ₆)		①符合药品说明书用法用量(C ₂₅) ②给药方案根据患者肾功能和体质量调整(C ₂₆)	均符合为 a,至少不符合 1 条为 b			①监测不良反应并进行处理,根据症状予以对症处理或停药。LMWH 过量中和措施:缓慢注射鱼精蛋白(C ₄₁) ②统计不良反应,整理、分析并及时上报(C ₄₂)	同上
	给药时机(B ₇)	①血液透析时预防血凝块形成:每次血透开始时给药(C ₂₇) ②预防与手术有关的血栓形成:高危血栓栓塞或已确诊 DVT 的患者,排除禁忌后,应立即抗凝治疗;术前 24 h 停药;低出血风险,术后 12~24 h 开始治疗;高出血风险,术后 48~72 h 开始治疗(C ₂₈)	至少符合 1 条为 a,均不符合为 b		用药结果 (A ₃)	效果评价(症状、体征及实验室检查)(B ₁₃) ①未发生 VTE(C ₄₃) ②DVT/SVT:疼痛、肿胀等明显好转,D-二聚体水平下降,影像学检查结果血栓溶解,血管通畅(C ₄₄) ③冠状动脉疾病:无动脉粥样硬化血栓事件发生(C ₄₅)	同上

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件对 3 种 LMWH 的 C_i 进行正态性检验和方差齐性检验,如方差不齐,则行 Welch 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本信息

300 例患者中,男性占 42.39%,患者平均年龄为 (53.81 ± 18.38) 岁,涉及骨科、妇科、产科、胸外科、呼吸内科、心血管中心、消化外科、神经内科、肾内科、

全科医疗中心、康复中心 11 个科室。

2.2 指标的相对权重

属性判断矩阵一致性检验结果提示一致性较好,指标 B₁ - B₁₃ 的相对权重分别为 0.120 5, 0.047 4, 0.097 4, 0.059 6, 0.064 7, 0.099 4, 0.094 9, 0.088 5, 0.056 4, 0.071 8, 0.066 7, 0.058 3, 0.074 4。

2.3 指标评分及不合理用药分析

按表 1 标准,对 300 份病历的评价指标进行评分,并按不同药物汇总及绘制热图,详见图 1。

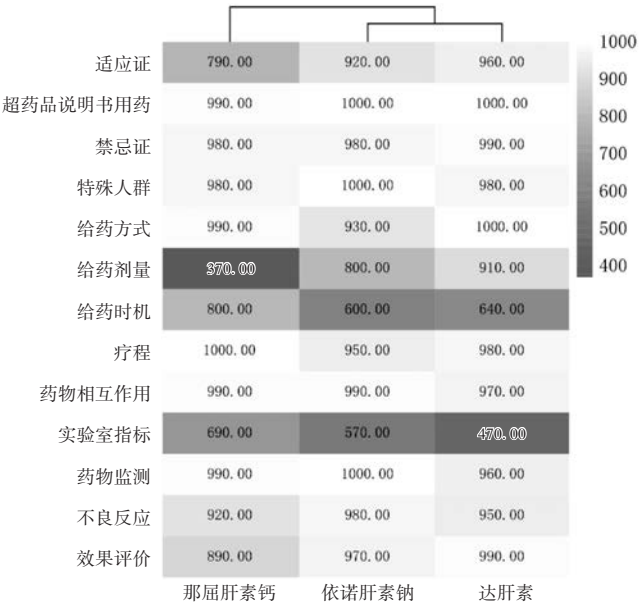


图 1 低分子肝素注射液药物评价结果热图

Fig. 1 Heat map of drug evaluation for LMWH injection

300 例患者中,适应证不适宜 33 例(11.00%),其中 8 例为依诺肝素钠用于防治先兆流产和重度子痫前期,那屈肝素钙和达肝素用于内科住院患者预防 VTE 24 例(其中,肿瘤 6 例,急性感染 7 例),1 例无用药指征。5 例有用药禁忌,其中 2 例为活动性消化道出血,糖尿病性视网膜病变、血管瘤、近期行眼科手术各 1 例。

267 例使用 LMWH 预防 VTE 的患者中,预防有效率为 99.25%(2 例出现 DVT)。25 例患者用于治疗 DVT,其中 13 例未复查彩超,10 例血栓清除,2 例血栓好转,出院后继续使用口服抗凝药。评价指标中不符合标准率最高的分别为实验室指标(42.33%)、给药时机(32.00%)、给药频次和剂量(30.67%)。

2.4 C_i 值

300 份病历的 C_i 介于 57.61%~100.00%,详见表 2。依诺肝素钠、那屈肝素钙、达肝素的平均 C_i 分别为(76.22±0.10)%、(72.62±0.10)%、(79.19±0.12)%,可见本院此 3 种 LMWH 的使用合理性存在明显差异且以那屈肝素钙相对较突出($F=9.016, P<0.001$)。

表 2 3 种 LMWH C_i 分布情况

Tab. 2 Distribution of C_i of three LMWHs

C_i (%)	依诺肝素钠(例)	那屈肝素钙(例)	达肝素(例)	合计(例)	占比(%)
100	13	9	23	45	15.00
80~<100	1	0	2	3	1.00
70~<80	49	40	43	132	44.00
60~<70	37	49	31	117	39.00
<60	0	2	1	3	1.00

3 讨论

3.1 用药指征合理性分析

依据《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[16], LMWH 用于防治自然流产的适应证主要为抗磷脂综合征(APS)、易栓症、自身免疫性疾病等。有研究表明, LMWH 是重度子痫前期的有效治疗方式,对于改善患者体征和妊娠结局,降低并发症发生率有积极作用^[17],但目前该预防措施仍存在争议。《中国血栓性疾病防治指南》^[6]推荐 LMWH 用于内科住院 VTE 高危患者(Padue 评分≥4 分)的预防治疗,危险因素包括活动性恶性肿瘤、急性感染、急性心肌梗死等;对于 Khorana 评分为中风险(1~2 分)或高风险(≥3 分)的肿瘤患者,如无抗凝禁忌,建议使用 LMWH 或普通肝素。综上所述,本研究中评价为适应证不适宜的 33 例患者中,符合超药品说明书高质量证据(1 A 级)为用于内科患者 VTE 预防(24 例),低质量证据(2 C 级)为用于防治先兆流产和重度子痫前期(8 例),无循证依据的 1 例为 VTE 低危患者。

3.2 用药过程合理性分析

3 种 LMWH 的给药频次和剂量不合理主要表现为未根据患者体质量调整(49 例);给药时机不合理主要表现为术后 1~2 h 抗凝(82 例)。LMWH 用于治疗 DVT 的 25 例病例中,19 例未根据患者体质量调整,其中 4 例患者使用 1 日 1 次的治疗方案,可能存在抗凝不足。

本研究中发现 8 例肾功能不全患者未减少剂量。LMWH 主要经肾脏排泄,因此该药在肾功能不全患者体内的生物半衰期可能延长,出血风险增加^[18]。根据《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》^[9],肌酐清除率在 30~50 mL/min 时,使用那屈肝素钙需减少 25%~33% 的正常剂量;当肌酐清除率<30 mL/min 时,依诺肝素钠推荐剂量为 2 000 AXaIU,每日 1 次;那屈肝素钙不推荐使用;使用达肝素 3~4 次后应监测抗凝血因子 Xa 水平。那屈肝素钙的给药频次和剂量符合率仅为 37%,不合理主要表现为对于肿瘤患者、肾功能不全患者和 VTE 中度危险患者普遍存在给药剂量超量现象,对于 VTE 高度危险的患者未根据患者体质量调整剂量。

根据《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)》^[19],血小板计数减少是识别疑似 HIT 患者重要的标志事件,因此所有接受肝素治疗的患者在用药前均应常规检查全血细胞计数,在用药期间应复查血常规,及时观察血红蛋白含量(评估出血风险)和血小板数量(评估 HIT 风险)的变化。300 例患者中,用药期间未监测血小板计数的有 112 例,15 例糖尿病患者或合并使用升高血钾的药物未检测血钾。有研究表明, LMWH

诱导的醛固酮抑制导致高血钾,建议糖尿病患者或合并使用可升高血钾水平的药物时应定期检测血钾水平^[20]。并在治疗过程中加强对药品不良反应的监测,及时发现并上报。

3.3 基于 AHM 的加权 TOPSIS 法

该法按预先制订的 DUE 标准评价药物应用各指标的合理性,再通过构建相对属性测定判断矩阵计算属性权重向量,以分值的形式赋予每个指标权重,不仅可计算各指标的合理率,还能实现多个评价指标的量化和整合,更具科学性和合理性^[21]。同时,本研究中基于 C_i 进一步比较了不同 LMWH 的 DUE 结果,发现那屈肝素钙不合理用药更突出,实现了多目标的决策分析。

3.4 不足之处

本研究中建立了 LMWH 注射液的 DUE 标准,并对 300 份病历进行药物利用合理性评价,结果显示,不合理(含基本合理)现象普遍($C_i < 80.00\%$ 占比为 84.00%),那屈肝素钙用药剂量不合理现象相对较突出。LMWH 存在超药品说明书用药情形,需根据循证证据进行分级管理,确需使用时,应取得患者知情同意,并在用药监测下谨慎使用。对于不合理问题需加强合理用药的监管和培训,建立 LMWH 临床应用的药学监护路径,以改善药物利用的合理性来优化患者结局。本研究还存在许多不足之处,如样本仅来自 1 家医院,且为回顾性研究,可能存在信息遗漏或错误,从而影响 DUE 结果,有待后续研究进一步改进。

参考文献

- [1] AKHTAR F, WAN X, WU G, et al. Low - Molecular - Weight Heparins: Reduced Size Particulate Systems for Improved Therapeutic Outcomes[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1757.
- [2] PIRAN S, SCHULMAN S. Thromboprophylaxis in patients with acute spinal cord injury: a narrative review[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(2): 150156.
- [3] AFANASJEVA J, BURK M, CUNNINGHAM F, et al. ASHP Guidelines on Medication - Use Evaluation[J]. *Am J Health Pharm*, 2021, 78: 168 - 175.
- [4] 程小荣, 廖础欣, 王桂凤, 等. 基于加权 TOPSIS 法的注射用两性霉素 B 药物利用评价[J]. *中国药业*, 2022, 31(22): 104 - 108.
- [5] 郝晓慧, 付桂英, 王青云, 等. 基于加权 TOPSIS 法的硫酸依替米星注射液药物利用评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(14): 2100 - 2105.
- [6] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(36): 2861 - 2888.
- [7] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会骨科医师分会

- 创伤专家工作委员会, 等. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2021, 23(3): 185 - 192.
- [8] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 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.
 - [9] 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.
 - [10] DE MAESENEER MG, KAKKOS SK, AHERNE T, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2022, 63(2): 184 - 267.
 - [11] 陈 奕, 陈跃鑫, 陈允震, 等. 远端深静脉血栓形成诊疗微循环专家共识[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2021, 7(8): 890 - 903.
 - [12] 刘晓辉, 宋景春, 张进华, 等. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(12): 1169 - 1179.
 - [13] 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(第三版)[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(9): 807 - 812.
 - [14] 葛 涛, 马小燕, 利家平, 等. 基于德尔菲法构建药品检查员执业能力评价指标框架[J]. *中国药业*, 2023, 32(19): 40 - 45.
 - [15] 刘 楠, 李 纳, 时程程, 等. 基于 Delphi 法的磺达肝羧钠药物利用评价标准的构建及单中心研究[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(8): 737 - 741.
 - [16] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(9): 701 - 708.
 - [17] 向阳荣, 秦 婧. 早期应用低分子肝素治疗重度子痫前期的疗效及安全性[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(7): 882 - 884.
 - [18] VAN REIN N, BIEDERMANN JS, VAN DER MEER FJM, et al. Major bleeding risks of different low - molecular - weight heparin agents: a cohort study in 12 934 patients treated for acute venous thrombosis[J]. *Limnology and Oceanography: Methods*, 2017, 15(7): 1386 - 1391.
 - [19] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(6): 408 - 417.
 - [20] BENGALORKAR G, VENKATRATHNAMMA P, SARALA N, et al. Effect of heparin and low - molecular weight heparin on serum potassium and sodium levels[J]. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 2011, 2(4): 266 - 269.
 - [21] 范文兵, 邹 剑. 基于加权 TOPSIS 法的盐酸莫西沙星注射液药物利用评价标准的建立与应用[J]. *中国药业*, 2018, 27(11): 84 - 87.

(收稿日期: 2023 - 11 - 02; 修回日期: 2024 - 02 - 15)