新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年肺栓塞的meta分析

李晴欢[1,2a]，李海峰[2b]，张 玲[2a]，朱家丽[1]，李宗露[3]，佟晓娜[2a]*
（1. 大理大学药学院，云南大理 671000；2. 云南省第三人民医院 a. 药剂科，b. 呼吸与危重症医学科，云南昆明 650011；
3. 滇西应用技术大学傣医药学院，云南西双版纳 666199）

摘要：目的 系统评价新型口服Ⅹa因子抑制剂（如利伐沙班、阿哌沙班及艾多沙班等）治疗中老年肺栓塞患者的有效性及安全性，为该类药物的临床应用提供循证参考。**方法** 计算机检索知网、万方、维普、PubMed、Cochrane Library、Web of Science及Embase数据库，搜集关于新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年肺栓塞的随机对照试验，检索时限均为建库至2024年12月，由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后，采用RevMan 5.4软件进行meta分析。**结果** 共纳入28项随机对照试验，涉及73 764例患者，试验组用药包括利伐沙班、阿哌沙班及艾多沙班等。结果显示，与传统抗凝药物相比，新型口服Ⅹa因子抑制剂能显著提高临床有效率［比值比（odds ratio，OR）＝1.68，95%置信区间（confidence interval，CI）：1.32～2.15，$P<0.001$］，且出血风险无显著增加（临床相关的非大出血OR＝0.97，95%CI：0.78～1.21，$P=0.77$；小出血OR＝1.21，95%CI：0.91～1.38，$P=0.29$）。**结论** 当前证据显示，新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年肺栓塞患者具有显著的临床疗效，且与传统抗凝药物相比，未显著增加出血风险。

关键词：新型口服Ⅹa因子抑制剂；肺栓塞；meta分析
中图分类号：R973^{+}.2；R543.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2026)02-0184-014
引用：李晴欢, 李海峰, 张玲, 等. 新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年肺栓塞的meta分析[J]. 世界临床药物, 2026, 47(2): 184-197. DOI：10.13683/j.wph.2026.02.011

Meta-analysis of novel oral factor Ⅹa inhibitors in the treatment of pulmonary embolism in middle-aged and elderly patients

LI Qinghuan[1,2a], LI Haifeng[2b], ZHANG Ling[2a], ZHU Jiali[1], LI Zonglu[3], TONG Xiaona[2a]*
(*1. College of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China; 2. a. Department of Pharmacy, b. Department of Respiratory Medicine, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, Yunnan Province,China; 3. College of Dai Medicine, Western Yunnan University of Applied Sciences, Xishuangbanna Yunnan 666199, Yunnan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of novel oral factor Ⅹa inhibitors (such as rivaroxaban, apixaban, edoxaban, etc.) in the treatment of middle-aged and elderly patients with pulmonary embolism, to provide evidence-based references for the clinical application of such drugs. ***Methods*** The databases of CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and Embase were searched by computer to collect randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of pulmonary embolism in middle-aged and elderly patients with novel oral factor Ⅹa inhibitors. The retrieval time limit for all databases was from the establishment of the databases to December 2024. After two researchers independently screened the literature, extracted the data, and evaluated the bias risks of the included studies, the RevMan 5.4 software was used for meta-analysis. ***Results*** A total of 28 RCTs were included, involving 73,764 patients. The medications in the experimental group included novel oral factor Ⅹa inhibitors such as rivaroxaban,

收稿日期：2025-07-28
作者简介：李晴欢，硕士研究生，研究方向：临床药学。
通信作者：佟晓娜，副主任药师，研究方向：临床药学，呼吸系统疾病。
基金项目：国家自然科学基金委员会资助项目(81860017/H0109)

apixaban, and edoxaban. The results of the meta-analysis showed that, compared with traditional anticoagulant drugs, novel oral factor Ⅹa inhibitors could significantly improve the clinical effective rate[odds ratio(OR)=1.68, 95% confidence interval·(CI): 1.32—2.15, $P<0.001$], and there was no significant increase in the risk of bleeding (clinically relevant non-major bleeding OR=0.97, 95%CI: 0.78—1.21, $P=0.77$; minor bleeding OR=1.21, 95%CI: 0.91—1.38, $P=0.29$). ***Conclusion*** Current evidence shows that novel oral factor Ⅹa inhibitors have significant clinical efficacy in the treatment of middle-aged and elderly patients with pulmonary embolism, and compared with traditional anticoagulant drugs, they do not significantly increase the risk of bleeding.

Key words: novel oral factor Ⅹa inhibitors; pulmonary embolism; meta-analysis

肺栓塞（pulmonary embolism，PE）作为静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）的严重表现形式，其规范化抗凝治疗直接影响患者预后。目前，欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology，ESC）及美国胸科医师学会（American College of Chest Physicians，ACCP）均推荐包括Ⅹa因子抑制剂在内的新型口服抗凝药（novel oral anticoagulants，NOACs）作为PE的一线治疗药物[1-2]。然而现有指南的推荐主要基于以中青年患者为主的临床试验数据，中老年患者因合并症多、药代动力学改变及出血风险高等特点[3]，在抗凝方案选择及剂量调整方面仍面临严峻挑战。

当前循证医学证据中，针对Ⅹa因子抑制剂的meta分析多聚焦于一般成年人群，现有研究的中老年亚组样本占比低，相关人群常被排除于临床试验或仅作为次要分析对象，导致中老年PE患者的最佳剂量选择、疗效阈值及出血风险管理策略缺乏高质量证据支持[4-5]。虽然直接针对中老年PE患者的独立研究有限，但系统整合现有临床研究的中老年亚组数据，可弥补单一研究样本量小、证据强度不足的缺陷，为该群体治疗决策提供重要参考。

基于上述背景，本研究聚焦于中老年患者这一特殊群体，利用meta分析的方法系统评估新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年PE的疗效及安全性，以期为此类药物应用于中老年PE的治疗提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Cochrane Library、Web of Science及Embase数据库，搜集关于新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年PE的随机对照试验（randomized controlled trials，RCT），检索时限均为建库至2024年12月。中文检索词包括“肺栓塞”“新型口服Ⅹa因子抑制剂”“沙班”，英文检索词包括“pulmonary embolism”“factor Ⅹa inhibitors”。

纳入标准：①研究类型为RCT。②研究对象为PE的患者，年龄≥45岁[6]。③试验组干预措施为新型口服Ⅹa因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班及艾多沙班等中的任意一种，对照组则为安慰剂或非新型口服Ⅹa因子抑制剂。④有效性结局指标为复发性PE发生率或临床疗效。⑤安全性结局指标为大出血发生率、临床相关的非大出血发生率或小出血发生率。

排除标准：①会议摘要、综述及meta分析等研究类型。②动物试验及细胞实验等基础研究。③重复研究。④结局指标不符或无法获取所需数据的研究。⑤非中英文文献。

1.2 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧，则通过充分讨论、查阅资料、咨询第三方或小组讨论等方式解决。将检索到的全部文献导入EndNote 21软件中，去除重复文献后阅读

题目和摘要，排除不符合纳入标准的文献，最后对剩下的文献进行全文仔细阅读后确定最终符合要求的文献。资料提取的内容包括第一作者、发表年份、研究类型、试验组和对照组详细信息（样本数量、年龄）、干预措施（所用药物、剂量、频次）、疗程以及结局指标。

1.3 纳入研究的偏倚风险评价

使用 Review Manager 5.4 软件自带的 Cochrane 风险偏倚评估工具，对纳入的研究进行质量评价。Cochrane 风险偏倚评估工具主要是从以下 7 个方面进行评价：①随机序列生成。②分配隐藏。③试验研究者和受试者的盲法。④结局评估盲法。⑤不完整结果数据。⑥选择性报告。⑦其他偏倚。从以上 7 个方面进行质量分级，绿色代表低偏倚风险、红色代表高偏倚风险、黄色代表不清楚偏倚风险。

1.4 统计学方法

应用 RevMan 5.4 和 Stata 16.0 软件进行 meta 分析。连续变量以均数差（mean difference，MD）为效应量，二分类变量用比值比（odds ratio，OR）为效应量，95% 置信区间（confidence interval，CI）代表区间估计。当 $I^2 < 50\%$ 且 $P \geqslant 0.10$，说明各研究间异质性较小，采用固定效应模型分析；反之（$I^2 \geqslant 50\%$ 或 $P < 0.10$），说明各研究间异质性较大，采用随机效应模型进行效应量合并，并通过亚组分析或敏感性分析探讨异质性来源。在 Stata 16.0 软件中，通过逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析，发表偏倚分析则运用漏斗图法、Egger 检验和 Begg 检验方法进行判断。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

文献筛选流程详见图 1。共检索到相关文献 905 篇，首先通过软件筛除 243 篇重复文献，然后通过阅读文献题目和摘要，初筛排除 562 篇文献，最后对剩余的 100 篇文献进行全文阅读，剔除 72 篇，剔除原因为全文无法获取、非 RCT、结局指标不符及无法获取所需数据，最终纳入 28 篇文献[7-34]进行 meta 分析，具体特征详见表 1。

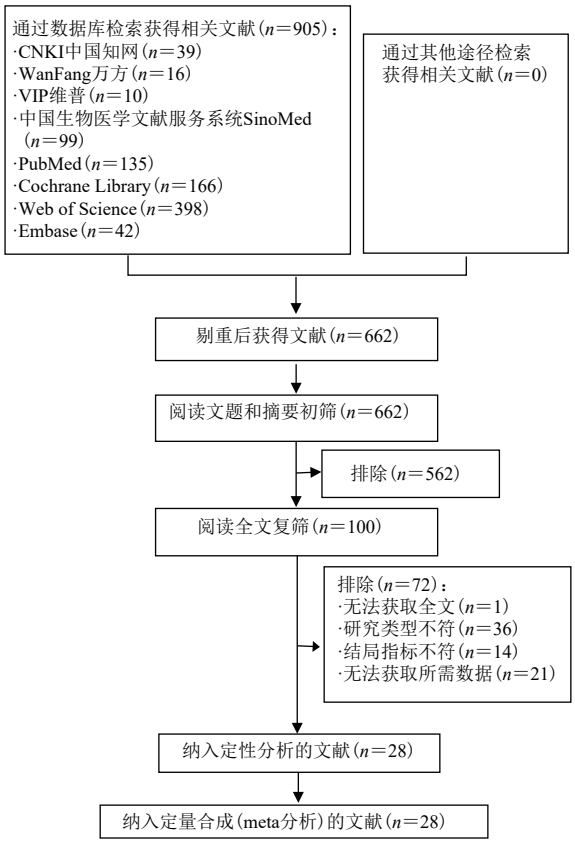


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 文献质量评价

在随机序列生成方面，23 篇文献[7-9,11-12, 14-25, 27-30, 32-33]判断为低偏倚风险；在分配隐藏方面，12 篇文献[15-18,20-25,27,30]判断为低偏倚风险，16 篇文献[7-14, 19, 26, 28-29, 31-34]偏倚风险不清楚；在研究者和受试者盲法方面，有 18 篇文献[7-15,18-19,26,28-33]未采用盲法，因此判断为偏倚风险较高；在结局评估盲法方面，16 篇文献[15-17,19-25,27-28,30-31,33-34]判断为低偏倚风险；在结果数据完整性方面，25 篇文献[7-25,27-30,33-34]判断为低偏倚风险；在选择性报告研究结果方面，25 篇文献[7-25,27-31,33]判断为低偏倚风险；18 篇文

表 1　纳入研究的基本特征

Table 1　Basic characteristics of the included studies

纳入研究	年份	疾病类型	例数(试验组/对照组)	年龄/岁		性别(男/女)/例		干预措施		疗程	结局指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
于鸿敏等[7]	2021年	急性PE	48/48	54.13±6.85	53.84±6.91	25/23	26/22	阿哌沙班＋瑞替普酶	华法林＋瑞替普酶	3个月	①②④
谢函君等[8]	2020年	老年晚期肺癌合并PE	42/42	73.16±3.49	73.48±3.41	28/14	27/15	利伐沙班＋低分子肝素钙	华法林＋低分子肝素钙	3个月	①②
张敏霞[9]	2018年	老年急性PE	52/52	72.0±2.6	72.6±2.6	24/28	27/25	利伐沙班＋低分子肝素钙	华法林＋低分子肝素钙	3～6个月	①
李春艳[10]	2020年	老年急性PE	37/37	63.62±1.12	63.65±1.13	20/17	21/16	利伐沙班＋低分子肝素钙	低分子肝素钙	3个月	①
杨金方等[11]	2022年	老年急性PE	64/63	64.86±5.25	64.02±5.17	35/29	33/30	利伐沙班＋低分子肝素钙	华法林＋低分子肝素钙	3个月	④
高海燕等[12]	2022年	老年PE	33/32	69.72±8.35	70.09±7.67	17/16	18/14	利伐沙班＋低分子肝素钙	华法林＋低分子肝素钙	3个月	①④
江刚等[13]	2018年	急性中危肺血栓栓塞合并下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis，DVT)	30/30	62.6±13.3	62.8±13.5	18/12	21/9	利伐沙班	低分子肝素钠＋华法林	30 d	①④
张园等[14]	2023年	老年肺血栓栓塞症	100/100	69.87±5.58	70.63±5.05	57/43	59/41	利伐沙班	低分子肝素钙＋华法林	3个月	①④
BULLER等[15]	2012年	PE	2 419/2 413	57.9±7.3	57.5±7.2	1 309/1 110	1 247/1 169	利伐沙班	依诺肝素＋华法林	3～12个月	②③⑤
BULLER等[16]	2013年	VTE(DVT/PE)	4 118/4 122	55.7±16.3	55.9±16.2	2 360/1 758	2 356/1 766	艾多沙班	华法林	3～12个月	②③⑤
LIU等[17]	2015年	VTE(DVT/PE)	2 676/2 689	–	–	–	–	阿哌沙班	依诺肝素＋华法林	6个月	②⑤
WELLS等[18]	2016年	VTE(DVT/PE)	602/595	58.2±15.6	58.4±16.0	354/248	340/255	利伐沙班	安慰剂	6个月	②③⑤
NISIO等[19]	2016年	VTE(DVT/PE)	4 141/4 141	–	–	–	–	利伐沙班	依诺肝素+华法林	3～12个月	②
WEITZ等[20]	2017年	VTE(DVT/PE)	2 234/1 131	57.9±14.7	58.8±14.7	1 222/1 012	643/488	利伐沙班	阿司匹林	6～12个月	②③④⑤
COHEN等[21]	2018年	VTE(DVT/PE)	2 676/2 689	55.9±16.0	55.4±16.1	1 325/1 351	1 349/1 340	阿哌沙班	依诺肝素+华法林	6个月	②③
BREKELMANS等[22]	2016年	VTE(DVT/PE)	4 118/4 122	64±15	66±14	1 607/2 511	2 143/1 979	艾多沙班	华法林	3～12个月	②
LIU等[23]	2016年	VTE(DVT/PE)	1 653/829	–	–	–	–	阿哌沙班	安慰剂	12个月	②⑤
BREKELMANS等[24]	2016年	PE	1 650/1 669	65±15	64±15	–	–	艾多沙班	华法林	3～12个月	⑤
NISIO等[25]	2017年	VTE(DVT/PE)	4 118/4 122	–	–	–	–	艾多沙班	华法林	3～12个月	②③
DUAN等[26]	2016年	PE	30/32	54.8±11.5	53.8±12.8	16/14	16/16	利伐沙班	依诺肝素+华法林	3～6个月	④⑤
MEDINA等[27]	2017年	VTE(DVT/PE)	4 143/4 149	54.9±15.2	54.2±15.3	–	–	艾多沙班	华法林	3～12个月	②③
NAKAMURA等[28]	2015年	VTE(DVT/PE)	40/40	64.3±13.4	66.1±17.7	22/18	17/23	阿哌沙班	华法林	24周	②③④⑤
PRINS等[29]	2015年	PE	1 200/1 197	58.4±17.9	57.9±17.5	671/529	630/567	利伐沙班	依诺肝素+华法林	3～12个月	②③
YOUNG等[30]	2018年	VTE(DVT/PE)	203/203	–	–	98/105	116/87	利伐沙班	低分子量肝素	6个月	②③
RASKOB等[31]	2017年	VTE(DVT/PE)	522/524	–	–	–	–	艾多沙班	达肝素	12个月	②⑤
YOUNG等[32]	2017年	VTE(DVT/PE)	203/203	–	–	–	–	利伐沙班	达肝素	6个月	②③⑤
NISIO等[33]	2019年	VTE(DVT/PE)	294/273	64.4±11.1	63.3±11.7	156/138	147/126	艾多沙班	达肝素	6～12个月	②③⑤
RASKOB等[34]	2013年	VTE(DVT/PE)	378/393	–	–	–	–	艾多沙班	华法林	3～12个月	②③⑤

注：①临床疗效；②大出血；③临床相关的非大出血；④小出血；⑤复发性 PE。

Note: ① clinical efficacy; ② major bleeding; ③ clinically relevant non-major bleeding; ④ minor bleeding; ⑤ recurrent PE.

献[7-14,18,20-22,24,27-30,33-34]存在其他偏倚来源。具体见图2及3。

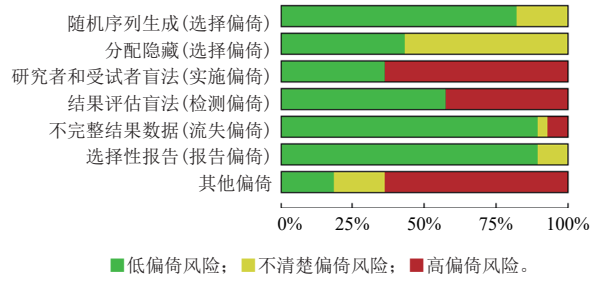


图2 文献整体偏倚风险

Figure 2 Overall risk of bias in the literature

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率

所纳入文献中有20项研究[7-10,12-18,20,23-24,26,28,31-34]涉及临床有效率，各研究间存在异质性（I^2 = 70%，P < 0.001），故采用随机效应模型进行meta分析。结果显示，试验组的总体疗效显著优于对照组[比值比（odds ratio，OR）= 1.68，95%置信区间（confidence interval，CI）：1.32～2.15，P < 0.001]，详见图4。偏倚风险评估提示部分研究在随机序列生成、盲法实施等方面存在高偏倚风险，可能影响结果的可靠性（图3）。

2.3.2 临床有效率的亚组分析

从该meta分析的初步结果可见，治疗方案、对照组类型及年龄分组的效应量及统计学显著性均存在差异，提示这些因素可能对结果存在潜在影响，因此笔者后续选择治疗方案、对照组类型和年龄开展亚组分析，以更精准地识别不同人群或干预策略下的效应差异，为临床决策提供更细化的证据支持。

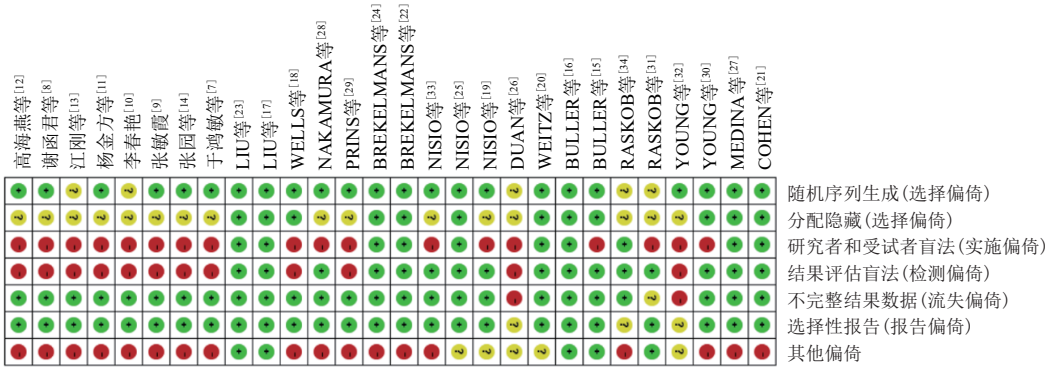


图3 单篇文献偏倚风险图

Figure 3 Individual literature risk of bias

表2 临床有效率亚组分析

Table 2 Subgroup analysis of clinical efficacy

影响因素	纳入研究数量/项	异质性检验		效应模型	meta分析结果	
		P值	I^2/%		OR(95%CI)	P值
治疗方案						
单药疗法	15[10-15,17,20-21,23,25,28-31]	<0.000 1	69	随机	1.63(1.29～2.07)	<0.000 1
联合疗法	5[4-7,9]	0.001	78	随机	1.88(0.53～6.68)	0.33
对照组						
安慰剂	2[15,20]	0.03	78	随机	2.38(1.09～5.21)	0.03
非Xa因子抑制剂	18[4-7,9-14,17,21,23,25,28-31]	<0.000 1	68	随机	1.59(1.22～2.07)	0.000 5
年龄						
60岁及以上	10[5-7,9-11,21,25,29-30]	0.006	61	随机	1.77(1.02～3.06)	0.04
60岁以下	6[4,12-13,15,17,23]	<0.000 01	86	随机	2.03(1.16～3.55)	0.01

文献	试验组		对照组		权重/%	OR (95%CI)	OR (95%CI)
	有效数	总例数	有效数	总例数		随机效应模型	随机效应模型
YOUNG等[32]	108	203	100	203	8.0	1.17 (0.79～1.73)	
RASKOB等[31]	455	522	453	524	8.3	1.06 (0.74～1.52)	
RASKOB等[34]	364	378	365	393	5.8	1.99 (1.03～3.85)	
BULLER等[15]	2 369	2 419	2 369	2 413	7.8	0.88 (0.58～1.32)	
BULLER等[16]	3 988	4 118	3 976	4 122	9.1	1.13 (0.89～1.43)	
WEITZ等[20]	2 204	2 234	1 081	1 131	7.4	3.40 (2.15～5.37)	
DUAN等[26]	22	30	17	32	3.5	2.43 (0.84～7.05)	
NISIO等[33]	292	274	270	273	1.6	1.62 (0.27～9.78)	
BREKELMANS等[24]	1621	1650	1609	1669	7.5	2.08 (1.33～3.26)	
NAKAMURA等[28]	40	40	39	40	0.5	3.08 (0.12～77.80)	
WELLS等[18]	590	602	553	595	5.9	3.73 (1.95～7.17)	
LIU等[17]	2523	2676	2499	2689	9.3	1.25 (1.01～1.56)	
LIU等[23]	1577	1653	767	829	8.3	1.68 ((1.19～2.37)	
于鸿敏等[7]	43	48	34	48	3.3	3.54 (1.16～10.81)	
张园等[14]	96	100	85	100	3.2	4.24 (1.35～13.25)	
张敏霞[9]	37	52	49	52	2.6	0.15 (0.04～0.56)	
李春艳[10]	35	37	30	37	1.8	4.08 (0.79～21.16)	
江刚等[13]	29	30	28	30	0.9	2.07 (0.18～～24.15)	
谢函君等[8]	36	42	30	42	3.4	2.40 (0.80～7.16)	
高海燕等[12]	31	33	24	32	1.8	5.17 (1.00～26.60)	
总计	16 460	17 161	14 378	15 254	100.00	1.68 (1.32～2.15)	

异质性检验：Tau^2=0.16，Chi^2=64.06，df=19 (P=0.000 01)，I^2=70%
效应检验：Z=4.15 (P=0.000 1)

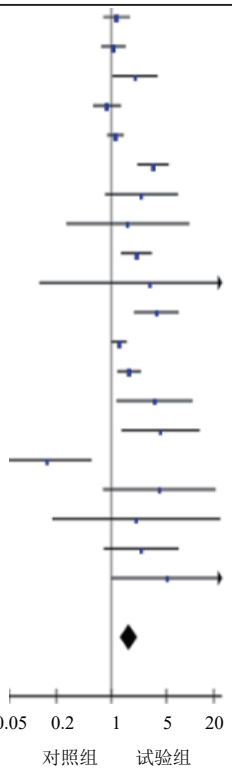


图 4 新型口服Ⅹa 因子抑制剂治疗中老年 PE 的临床有效率森林图

Figure 4 Forest chart of clinical effectiveness of novel oral factor Ⅹ a inhibitors in the treatment of pulmonary embolism in middle-aged and elderly patients

详见表 2。

2.3.2.1 不同治疗方案亚组分析

在不同治疗方案中，单药疗法 (OR ＝ 1.63，95%CI：1.29 ～ 2.07，P ＜ 0.000 1) 效果优于对照组，而联合疗法 (OR ＝ 1.88，95%CI：0.53 ～ 6.68，P ＝ 0.33) 无统计学差异，详见图 5。

2.3.2.2 不同对照组类型亚组分析

在不同对照组类型中，试验组疗效均显著优于安慰剂对照 (OR ＝ 2.38，95%CI：1.09 ～ 5.21，P ＝ 0.03) 及非新型口服Ⅹa 因子抑制剂对照 (OR ＝ 1.59，95%CI：1.22 ～ 2.07，P ＝ 0.000 5)，详见图 6。

2.3.2.3 不同年龄分组亚组分析

按年龄分层，60 岁以下 (OR ＝ 2.03，95%CI：1.16 ～ 3.55，P ＝ 0.01) 和 60 岁及以上 (OR ＝ 1.77，95%CI：1.02 ～ 3.06，P ＝ 0.04) 试验组疗效均显著优于对照组，详见图 7。总体而言，试验组在多数亚组中表现出显著的疗效优势，但仍存在异质性。

2.3.3 安全性

2.3.3.1 大出血发生风险

试验组大出血事件的发生风险显著低于对照组 (OR ＝ 0.72，95% CI：0.56 ～ 0.91，P ＝ 0.006)，表明新型口服Ⅹa 因子抑制剂在降低严重出血风险

文献	试验组		对照组		权重/%	OR（95%CI）随机效应模型	OR（95%CI）随机效应模型
	有效数	总例数	有效数	总例数			
单药疗法							
YOUNG等[32]	108	203	100	203	8.0	1.17（0.79～1.73）	
RASKOB等[31]	455	522	453	524	8.3	1.06（0.74～1.52）	
RASKOB等[34]	364	378	365	393	5.8	1.99（1.03～3.85）	
BULLER等[15]	2 369	2 419	2 369	2 413	7.8	0.88（0.58～1.32）	
BULLER等[16]	3 988	4 118	3 976	4 122	9.1	1.13（0.89～1.43）	
WEITZ等[20]	2 204	2 234	1 081	1 131	7.4	3.40（2.15～5.37）	
DUAN等[26]	22	30	17	32	3.5	2.43（0.84～7.05）	
NISIO等[33]	292	294	270	273	1.6	1.62（0.27～9.78）	
BREKELMANS等[24]	1 621	1 650	1 609	1 669	7.5	2.08（1.33～3.26）	
NAKAMURA等[28]	40	40	39	40	0.5	3.08（0.12～77.80）	
WELLS等[18]	590	602	553	595	5.9	3.73（1.95～7.17）	
LIU等[17]	2 523	2 676	2 499	2 689	9.3	1.25（1.01～1.56）	
LIU等[23]	1 577	1 653	767	829	8.3	1.68（1.19～2.37）	
张园等[14]	96	100	85	100	3.2	4.24（1.35～13.25）	
江刚等[13]	29	30	28	30	0.9	2.07（0.18～24.15）	
总计	16 278	16 949	14 211	15 043	87.1	1.63（1.29～2.07）	
异质性检验：Tau^2=0.11，Chi^2=45.38，df=14（P<0.000 1），I^2=69%							
效应检验：Z=4.09（P<0.000 1）							
联合疗法							
于鸿敏等[7]	43	48	34	48	3.3	3.54（1.16～10.81）	
张敏霞[9]	37	52	49	52	2.6	0.15（0.04～0.56）	
李春艳[10]	35	37	30	37	1.8	4.08（0.79～21.16）	
谢函君等[8]	36	42	30	42	3.4	2.40（0.80～7.16）	
高海燕等[12]	31	33	24	32	1.8	5.17（1.00～26.60）	
总计	182	212	167	211	12.9	1.88（0.53～6.68）	
异质性检验：Tau^2=1.61，Chi^2=1 821，df=4（P=0.001），I^2=78%							
效应检验：Z=0.98（P=0.33）							
总计	16 460	17 161	14 378	15 254	100.0	1.68（1.32, 2.15）	
异质性检验：Tau^2=0.16，Chi^2=64.06，df=19（P<0.000 01），I^2=70%							
总体效应检验：Z=4.15（P<0.000 1）							
亚组差异检验：Chi^2=0.05，df=1（P=0.83），I^2=0%							

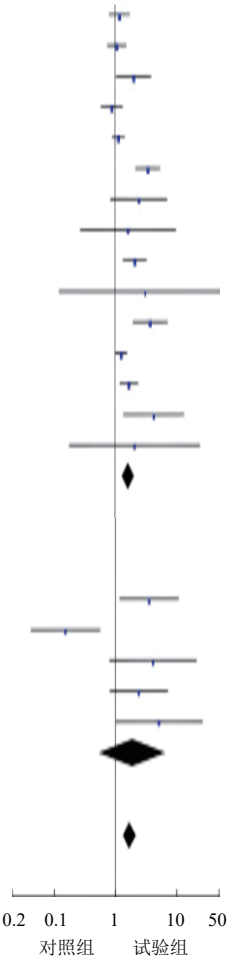


图 5 治疗方案亚组分析森林图

Figure 5 Forest chart of subgroup analysis on treatment regimens

表 3 不良反应发生风险的 meta 分析

Table 3 Meta-analysis of the risk of adverse reactions

不良反应	样本量（纳入研究数量）	异质性检验		效应模型	meta分析结果	
		P值	I^2/%		OR（95%CI）	P值
大出血	69 753（20）	0.002	54	随机	0.72（0.56～0.91）	0.006
临床相关的非大出血	44 158（13）	<0.000 01	84	随机	1.00（0.80～1.25）	0.99
小出血	4 055（8）	0.27	21	固定	1.10（0.90～1.36）	0.35

文献	试验组 有效数	试验组 总例数	对照组 有效数	对照组 总例数	权重/%	OR (95%CI) 随机效应模型
安慰剂对照						
WELLS等[18]	590	602	553	595	5.9	3.73 (1.95～7.17)
LIU等[23]	1 577	1 653	767	829	8.3	1.68 (1.19～2.37)
总计	2 167	2 255	1 320	1 424	14.2	2.38 (1.09～5.21)
异质性检验：Tau^2=0.25；Chi^2=4.56，df=1 (P=0.03)；I^2=78%						
效应检验：Z=2.17 (P=0.03)						
非新型口服Ⅹa因子抑制剂对照						
YOUNG等[32]	108	203	100	203	8.0	1.17 (0.79～1.73)
RASKOB等[31]	455	522	453	524	8.3	1.06 (0.74～1.52)
RASKOB等[34]	364	378	365	393	5.8	1.99 (1.03～3.85)
BULLER等[15]	2 369	2 419	2 369	2 413	7.8	0.88 (0.58～1.32)
BULLER等[16]	3 988	4 118	3 976	4 122	9.1	1.13 (0.89～1.43)
WEITZ等[20]	2 204	2 234	1 081	1 131	7.4	3.40 (2.15～ 5.37)
DUAN等[26]	22	30	17	32	3.5	2.43 (0.84～7.05)
NISIO等[33]	292	294	270	273	1.6	1.62 (0.27～9.78)
BREKELMANS等[24]	1 621	1 650	1 609	1 669	7.5	2.08 (1.33～3.26)
NAKAMURA等[28]	40	40	39	40	0.5	3.08 (0.12～77.80)
LIU等[17]	2 523	2 676	2 499	2 689	9.3	1.25 (1.01～1.56)
于鸿敏等[7]	43	48	34	48	3.3	3.54 (1.16～10.81)
张园等[14]	96	100	85	100	3.2	4.24 (1.35～13.25)
张敏霞[9]	37	52	49	52	2.6	0.15 (0.04～0.56)
李春艳[10]	35	37	30	37	1.8	4.08 (0.79～21.16)
江刚等[13]	29	30	28	30	0.9	2.07 (0.18～24.15)
谢函君等[8]	36	42	30	42	3.4	2.40 (0.80～7.16)
高海燕等[12]	31	33	24	32	1.8	5.17 (1.00～26.60)
总计	14 293	14 906	13 058	13 830	85.8	1.59 (1.22～2.07)
异质性检验：Tau^2=0.15；Chi^2=5395，df=17 (P<0.000 1)；I^2=68%						
效应检验：Z=3.47 (P=0.000 5)						
总计	16 460	17 161	14 378	15 254	100.0	1.68 (1.32～2.15)
异质性检验：Tau^2=0.16；Chi^2=64.06，df=19 (P<0.000 01)；I^2=70%						
总体效应检验：Z=4.15 (P<0.000 1)						
亚组差异检验：Chi^2=0.92，df=1 (P=0.34)，I^2=0						

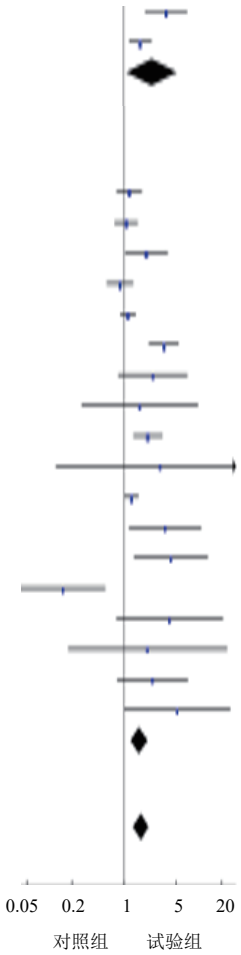


图 6 不同对照组类型亚组分析森林图

Figure 6 Forest chart of subgroup analysis on different control group types

方面具有显著优势，详见表 3、图 8。

2.3.3.2 临床相关非大出血发生风险

在临床相关的非大出血事件中，试验组与对照组发生风险相似，两组间差异无统计学意义，详见表 3、图 9。

2.3.3.3 小出血发生风险

试验组与对照组发生风险相似，两组间差异无统计学意义，详见表 3、图 10。总体而言，应用新型口服Ⅹ a 因子抑制剂未增加出血事件发生风险，安全性较高。

2.4 敏感性分析

采用 Stata 16.0 软件中的“Metaninf”命令进行敏感性分析，通过敏感性分析评估个别研究对总体效应估计的影响。结果表明，当逐一排除每项研究时，合并效应量的点估计值始终围绕 1.88 波动，95%CI 亦在 1.32 ～ 2.72 的范围内变动，即综合效应量的估计值及其 95%CI 保持相对稳定，这表明没有单一研究对总体效应量产生显著影响，从而增强

文献	试验组 有效数	试验组 总例数	对照组 有效数	对照组 总例数	权重/%	OR (95%CI) 随机效应模型	OR (95%CI) 随机效应模型
60岁及以上							
YOUNG等[32]	108	203	100	203	10.3	1.17 (0.79～1.73)	
NISIO等[33]	292	294	270	273	3.0	1.62 (0.27～9.78)	
BREKELMANS等[24]	1 621	1 650	1 609	1 669	9.9	2.08 (1.33～3.26)	
NAKAMURA等[28]	40	40	39	40	1.1	3.08 (0.12～77.80)	
张园等[14]	96	100	85	100	5.4	4.24 (1.35～13.25)	
张敏霞[9]	37	52	49	52	4.6	0.15 (0.04～0.56)	
李春艳[10]	35	37	30	37	3.4	4.08 (0.79～21.16)	
江刚等[13]	29	30	28	30	1.8	2.07 (0.18～24.15)	
谢函君等[8]	36	42	30	42	5.7	2.40 (0.80～7.16)	
高海燕等[12]	31	33	24	32	3.5	5.17 (1.00～26.60)	
总计	2 325	2 481	2 264	2 478	48.9	1.77 (1.02～3.06)	
异质性检验：Tau^2=0.35；Chi^2=23.00，df=9 (P=0.006)；I^2=61%							
效应检验：Z=2.04 (P=0.04)							
60岁以下							
BULLER等[15]	2 369	2 419	2 369	2 413	10.2	0.88 (0.58～1.32)	
BULLER等[16]	3 988	4 118	3 976	4 122	11.1	1.13 (0.89～1.43)	
WEITZ等[20]	2 204	2 234	1 081	1 131	9.9	3.40 (2.15～5.37)	
DUAN等[26]	22	30	17	32	5.8	2.43 (0.84～7.05)	
WELLS等[18]	590	602	553	595	8.5	3.73 (1.95～7.17)	
于鸿敏等[7]	43	48	34	48	5.6	3.54 (1.16～10.81)	
总计	9 216	9 451	8 030	8 341	51.1	2.03 ((1.16～3.55)	
异质性检验：Tau^2=0.37；Chi^2=3469，df=5 (P<0.000 01)；I^2=86%							
效应检验：Z=2.49 (P=0.01)							
总计	11 541	11 932	10 294	10 819	100.0	1.88 (1.31～2.70)	
异质性检验：Tau^2=0.29；Chi^2=57.95，df=15 (P<0.000 01)；I^2=74%							
总体效应检验：Z=3.40 (P=0.000 7)							
亚组差异检验：Chi^2=0.12，df=1 (P=0.73)，I^2=0							



图 7 不同年龄分组亚组分析森林图

Figure 7 Forest chart of subgroup analysis on different age groups

了结果的可信度及稳健性，详见图 11。

2.5 发表偏倚分析

如图 12 所示，漏斗图显示出一定的不对称性，表明可能存在发表偏倚。进一步的统计检验结果显示，Begg 检验经过连续性校正后 P = 0.042，提示可能存在发表偏倚；Egger 检验也显示出不对称性，其斜率的 P < 0.001，表明可能存在发表偏倚。然而，偏倚系数不显著（P = 0.874），且其 95%CI (−0.80 ～ 0.69) 包含 0，表明发表偏倚的影响可能较小或不存在。因此，尽管存在一定的不对称性，但这种不对称性可能不是由发表偏倚引起的，而是与其他因素（如异质性、小样本效应等）有关。

3 讨论

本研究通过 meta 分析综合评估新型口服 X a 因子抑制剂治疗中老年 PE 的疗效及安全性，结果显示，该类药物在提高临床有效率方面显著优于传统抗凝药物，且未增加出血风险，具有良好的安全性。

在临床疗效方面，试验组总体疗效显著优于对照组（OR = 1.68，95%CI：1.32 ～ 2.15，P < 0.000 1）。因纳入文献数量有限以及数据的不完整性，故仅对临床疗效进行亚组分析。亚组分析结果表明，不同治疗方案中，单用新型口服 X a 因子抑制剂疗效显

文献	试验组		对照组		权重/%	OR (95%CI) 随机效应模型	OR (95%CI) 随机效应模型
	发生数	总例数	发生数	总例数			
COHEN等[21]	15	2 676	49	2 689	7.1	0.30 (0.17～0.54)	
MEDINA等[27]	34	4 143	36	4 149	8.3	0.95 (0.59～1.51)	
YOUNG等[30]	11	203	6	203	3.8	1.88 (0.68～5.19)	
YOUNG等[32]	9	203	6	203	3.6	1.52 (0.53～ 4.36)	
RASKOB等[31]	12	522	12	524	5.1	1.00 (0.45～2.26)	
RASKOB等[34]	5	378	3	393	2.2	1.74 (0.41～7.34)	
BULLER等[15]	26	2 419	52	2 413	8.3	0.49 (0.31～0.79)	
BULLER等[16]	56	4 118	66	4 122	9.6	0.85 (0.59～1.21)	
WEITZ等[20]	11	2 234	3	1 131	2.7	1.86 (0.52～6.68)	
NISIO等[19]	40	4 141	72	4 141	9.3	0.55 (0.37～0.81)	
NISIO等[25]	56	4 118	66	4 122	9.6	0.85 (0.59～1.21)	
NISIO等[33]	5	294	3	273	2.2	1.56 (0.37～6.58)	
BREKELMANS等[22]	56	4 118	66	4 122	9.6	0.85 (0.59～1.21)	
PRINS等[29]	13	1 200	26	1 197	6.2	0.49 (0.25～0.96)	
NAKAMURA等[28]	0	40	2	40	0.6	0.19 (0.01～4.09)	
WELLS等[18]	4	602	0	595	0.6	8.95 (0.48～166.69)	
LIU等[17]	16	2 676	48	2 689	7.2	0.33 (0.19～0.58)	
LIU等[23]	3	1 653	4	82	2.1	0.38 (0.08～1.68)	
于鸿敏等[7]	1	48	4	48	1.0	0.23 (0.03～2.18)	
谢函君等[8]	0	42	1	42	0.5	0.33 (0.01～8.22)	
总计	373	35 828	525	33 925	100.0	0.72 (0.56～0.91)	

异质性检验：Tau^2=0.12；Chi^2=40.95，df=19 (P=0.002)；I^2=54%
效应检验：Z=2.75 (P=0.006)

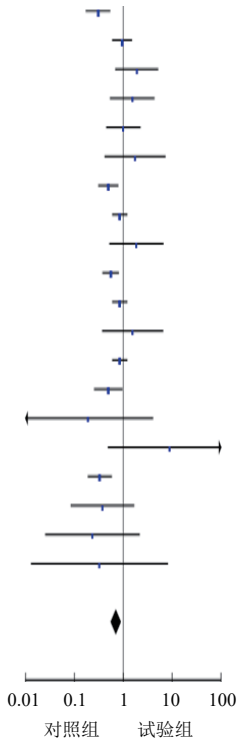


图 8 新型口服Ⅹa 因子抑制剂治疗中老年 PE 的大出血发生风险森林图

Figure 8 Forest chart of risk of major bleeding in the treatment of pulmonary embolism in middle-aged and elderly patients with novel oral factor Ⅹ a inhibitors

文献	试验组		对照组		权重/%	OR (95%CI) 随机效应模型	OR (95%CI) 随机效应模型
	发生数	总例数	发生数	总例数			
COHEN等[21]	103	2 676	215	2 689	10.7	0.46 (0.36～0.59)	
MEDINA等[27]	233	4 143	253	4 149	11.3	0.92 (0.76～1.10)	
YOUNG等[30]	25	203	7	203	4.4	3.93 (1.66～9.32)	
YOUNG等[32]	28	203	5	203	3.8	6.34 (2.39～16.77)	
RASKOB等[34]	10	378	19	393	5.0	0.53 (0.25～1.17)	
BULLER等[15]	228	2 419	235	2 413	11.2	0.96 (0.80～1.17)	
BULLER等[16]	298	4 118	368	4 122	11.5	0.80 (0.68～0.93)	
WEITZ等[20]	52	2 234	20	1 131	7.4	1.32 (0.79～2.23)	
NISIO等[25]	349	4 118	423	4 122	11.6	0.81 (0.70～0.94)	
NISIO等[33]	14	294	13	273	5.0	1.00 (0.46～2.17)	
PRINS等[29]	124	1 200	136	1 197	10.5	0.90 (0.69～1.16)	
NAKAMURA等[28]	3	40	9	40	2.2	0.28 (0.07～1.12)	
WELLS等[18]	32	602	10	595	5.5	3.28 (1.60～6.74)	
总计	1 499	22 628	1 713	21 530	100.0%	1.00 (0.80～1.25)	

异质性检验：Tau^2=0.11；Chi^2=77.19，df=12 (P<0.000 01)；I^2=84%
效应检验：Z=0.02 (P=0.99)

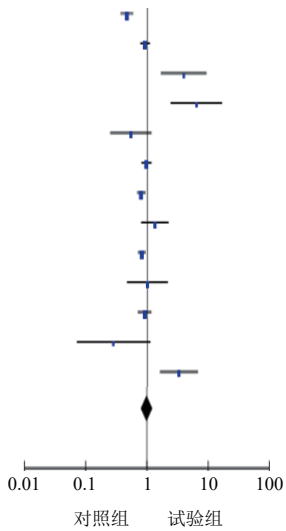


图 9 新型口服Ⅹa 因子抑制剂治疗中老年 PE 的临床相关非大出血发生风险森林图

Figure 9 Forest chart of risk of clinically relevant non-major bleeding in the treatment of pulmonary embolism in middle-aged and elderly patients with novel oral factor Ⅹ a inhibitors

文献	试验组		对照组		权重/%	OR (95%CI) 固定效应模型	OR (95%CI) 固定效应模型
	发生数	总例数	发生数	总例数			
WEITZ等[20]	293	2 234	122	1 131	80.4	1.25 (1.00～1.56)	
DUAN等[26]	3	30	6	32	3.0	0.48 (0.11～2.13)	
NAKAMURA等[28]	6	40	10	40	4.9	0.53 (0.17～1.63)	
于鸿敏等[7]	4	48	6	48	3.1	0.64 (0.17～2.42)	
张园等[14]	3	100	6	100	3.3	0.48 (0.12～1.99)	
杨金方等[11]	2	64	4	63	2.2	0.48 (0.08～2.70)	
江刚等[13]	0	30	3	30	2.0	0.13 (0.01～2.61)	
高海燕等[12]	2	33	2	32	1.1	0.97 (0.13～7.32)	
总计	313	2 579	159	1 476	100.0	1.10 (0.90～1.36)	

异质性检验：Chi^2=8.83，df=7 (P=0.27)；I^2=21%
效应检验：Z=0.94 (P=0.35)

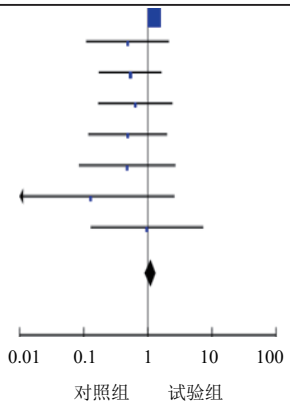


图 10 新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年 PE 的小出血发生风险森林图

Figure 10 Forest chart of risk of minor bleeding in the treatment of pulmonary embolism in middle-aged and elderly patients with novel oral factor Ⅹ a inhibitors

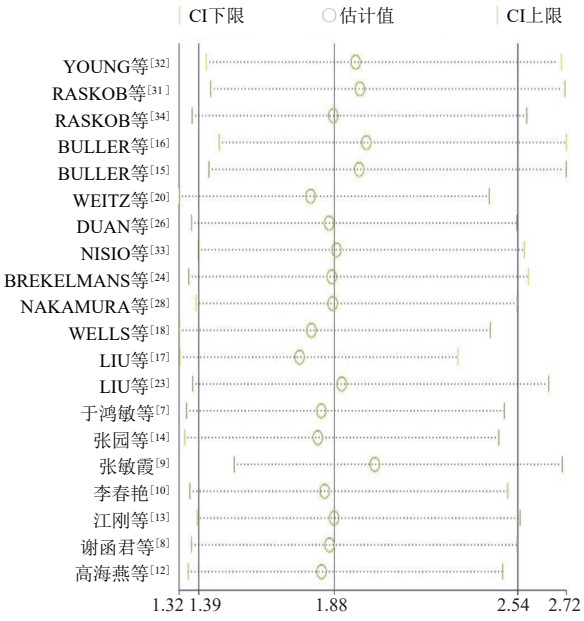


图 11 临床疗效的敏感性分析图

Figure 11 Sensitivity analysis plot of clinical efficacy

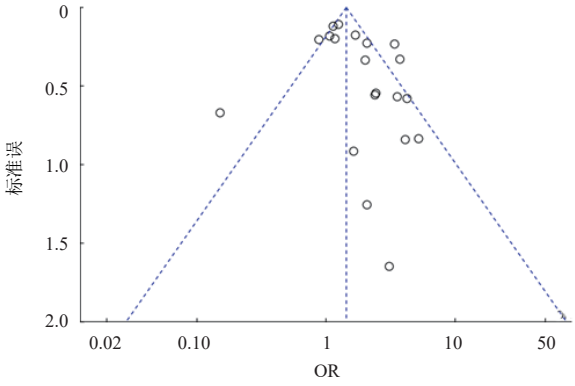


图 12 偏倚性分析漏斗图

Figure 12 Funnel plot of bias analysis

著，而联合疗法未显示出统计学差异，可能是由于联合疗法中药物相互作用复杂，干扰了对新型口服Ⅹa因子抑制剂单独疗效的评估，且联合疗法纳入研究数量较少，也可能影响结果的准确性。在不同对照组类型中，与安慰剂及非新型口服Ⅹa因子抑制剂对照相比，试验组疗效均更优，说明新型口服Ⅹa因子抑制剂在不同对照情况下均能展现出治疗优势。按年龄分组后，60 岁以下和 60 岁及以上人群中试验组疗效均显著优于对照组，提示该类药物对不同年龄段的 PE 患者均有良好疗效。

安全性分析结果显示，新型口服Ⅹa因子抑制剂在降低大出血风险方面具有显著优势（OR = 0.72，95% CI：0.56 ～ 0.91，P = 0.006）；在临床相关的非大出血和小出血事件中，与对照组风险相似。这表明中老年 PE 患者使用新型口服Ⅹa因子

抑制剂时，严重出血风险降低，整体安全性较高，这对于出血风险本就较大的中老年患者群体意义重大，有助于提高治疗的安全性及耐受性[35]。

本研究存在一定的异质性，这可能源于多方面因素：其一，干预措施存在差异，试验组涵盖利伐沙班、阿哌沙班及艾多沙班等不同药物，且存在单用以及联合低分子肝素等不同方案，药物种类、剂量的差异可能导致疗效波动。其二，患者基线特征不一，虽均为中老年人群，但平均年龄跨度大，且合并症情况不同，如部分研究纳入老年晚期肺癌合并 PE 患者，而部分研究聚焦于单纯 PE 人群，疾病复杂性差异可能影响结果一致性。其三，对照组设置不同，包括安慰剂、华法林及低分子肝素等，对照方案的多样性增加了异质性。

与既往研究相比，本研究具有独特性。van der HULLE 等[4] 的 meta 分析虽证实Ⅹ a 因子抑制剂在总体 VTE 患者中较华法林具有非劣效性，但老年亚组仅占总样本 28%，而本研究聚焦中老年人群（平均年龄≥ 50 岁），且样本量达 73 764 例，能更精准地反映该群体治疗需求。ESC 及 ACCP 等国际指南[1-2] 均推荐 NOACs 作为 PE 一线治疗，但证据多基于中青年人群，本研究通过整合中老年亚组数据，补充了该群体的循证依据。差异原因在于本研究严格限定中老年纳入标准，而既往研究多以全年龄段为对象，未单独分析中老年群体。此外，本研究纳入更多样化的新型 Xa 因子抑制剂，而部分早期研究[4] 仅涉及单一药物（如利伐沙班），药物种类的差异可能导致疗效评估维度不同[5]。

然而，本研究也存在一定局限性。首先，文献质量评价发现部分研究在随机序列生成及盲法实施等方面存在高偏倚风险，可能影响结果的可靠性。如在研究者和受试者盲法方面，18 篇研究[7-15,18-19,26,28-33] 未采用盲法，易导致实施偏倚，影响对干预措施效果的客观评估。其次，发表偏倚分析虽显示漏斗图有一定不对称性，统计检验提示可能存在发表偏倚，但偏倚系数不显著且 95%CI 包含 0，表明发表偏倚影响可能较小或由其他因素导致，不过仍不能完全排除发表偏倚对研究结果的潜在影响。此外，纳入研究的疗程从 30 d 到 12 个月不等，不同疗程对疗效及安全性的长期影响未深入探讨，且研究涉及多个国家和地区，不同地域人群的遗传背景、生活方式、医疗环境差异均可能影响药物疗效和安全性，但本研究未充分考虑这些因素。

4 结论

新型口服Ⅹ a 因子抑制剂治疗中老年 PE 患者疗效显著且安全性较好，为临床治疗提供了重要参考。未来研究可进一步开展大样本、高质量的 RCT，严格控制研究质量，减少偏倚；深入探究不同疗程、不同地域人群的用药效果差异；关注新型口服Ⅹ a 因子抑制剂与其他药物的相互作用，为中老年 PE 患者的精准治疗提供更坚实的证据支持。

参考文献：

[1] KONSTANTINIDES SV, MEYER G, BECATTINI C, *et al*. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. Eur Heart J, 2020, 41 (4): 543-603.

[2] 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.

[3] STEFFEL J, COLLINS R, ANTZ M, *et al*. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. Europace, 2021, 23 (10): 1612-1676.

[4] van der HULLE T, KOOIMAN J, den EXTER PL, *et al*. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12 (3): 320-328.

[5] SILVERIO A, DI MAIO M, PROTA C, *et al*. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in

elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 7(FI1): f20-f29.

[6] 马春芳, 汤榕, 杨晓花, 等. 基于健康社会决定因素的宁夏中老年人慢性病共病的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(4): 447-453.

[7] 于鸿敏, 乔华, 张向宁, 等. 阿哌沙班联合瑞替普酶对急性肺栓塞患者凝血功能与安全性影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2021, 24(4): 381-386.

[8] 谢函君, 邵克武. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年晚期肺癌合并肺栓塞的效果研究[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(7): 27-30.

[9] 张敏霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年急性肺栓塞的临床疗效[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(2): 114-118.

[10] 李春艳. 低分子肝素钙与利伐沙班在老年急性肺栓塞治疗中的联合应用[J]. 当代医学, 2020, 26(3): 4-6.

[11] 杨金方, 冯玲, 郑海静. 利伐沙班及低分子肝素治疗老年急性肺栓塞患者的效果及其对血流动力学水平及血管内皮功能的影响[J]. 中国医学工程, 2022, 30(6): 67-70.

[12] 高海燕, 卢鑫, 朱颖, 等. 利伐沙班片对老年肺栓塞患者血清D-D、NT-proBNP水平等影响及临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4): 836-838.

[13] 江刚, 张卫东, 彭敏恋. 利伐沙班在急性中危肺血栓栓塞合并下肢深静脉血栓患者治疗中的临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(2): 172-177.

[14] 张园, 辛芳妮. 利伐沙班治疗老年肺血栓栓塞症患者的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(23): 41-44.

[15] BULLER HR, PRINS MH, LENSIN AWA, *et al*. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2012, 366(14): 1287-1297.

[16] BULLER HR, DECOUSUS H, GROSSO MA, *et al*. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2013, 369(15): 1406-1415.

[17] LIU XC, JOHNSON M, MARDEKIAN J, *et al*. Apixaban reduces hospitalizations in patients with venous thromboembolism: an analysis of the apixaban for the initial management of pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as first-line therapy(AMPLIFY) trial[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(12): e002340.

[18] WELLS PS, PRINS MH, LEVITAN B, *et al*. Long-term anticoagulation with rivaroxaban for preventing recurrent VTE: a benefit-risk analysis of EINSTEIN-extension[J]. Chest, 2016, 150(5): 1059-1068.

[19] NISIO MD, VEDOVATI MC, RIERA-MESTRE A, *et al*. Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight. A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(4): 739-746.

[20] WEITZ JI, LENSING AWA, PRINS MH, *et al*. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2017, 376(13): 1211-1222.

[21] COHEN AT, AGNELLI G, BULLER HR, *et al*. Characteristics and outcomes in patients with venous thromboembolism taking concomitant anti-platelet agents and anticoagulants in the AMPLIFY trial[J]. Thromb Haemost, 2019, 119(3): 461-466.

[22] BREKELMANS MPA, BLEKER SM, BAUERSACHS R, *et al*. Clinical impact and course of major bleeding with edoxaban versus vitamin K antagonists[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(1): 155-161.

[23] LIU XC, THOMPSON J, PHATAK H, *et al*. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism. an analysis of the AMPLIFY-EXT trial[J]. Thromb Haemost, 2016, 115(1): 161-168.

[24] BREKELMANS MPA, AGENO W, BEENEN LF, *et al*. Recurrent venous thromboembolism in patients with pulmonary embolism and right ventricular dysfunction: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(9): e437-e445.

[25] NISIO MD, RASKOB G, BULLER HR, *et al*. Prediction of major and clinically relevant bleeding in patients with VTE treated with edoxaban or vitamin K antagonists[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(4): 784-793.

[26] DUAN L, ZHANG N, YAN H, *et al*. Comparison of rivaroxaban mono-therapy and standard-therapy adjusted by CYP2C9 and VKORC1 genotypes in symptomatic pulmonary embolism[J]. Clin Chim Acta, 2016, 459: 25-29.

[27] MEDINA A, RASKOB G, AGENO W, *et al*. Outpatient management in patients with venous thromboembolism with edoxaban: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study[J].

Thromb Haemost, 2017, 117(12): 2406-2414.

[28] NAKAMURA M, NISHIKAWA M, KOMURO I, *et al*. Apixaban for the treatment of Japanese subjects with acute venous thromboembolism (AMPLIFY-J Study) [J]. Circ J, 2015, 79(6): 1230-1236.

[29] PRINS MH, BAMBER L, CANO SJ, *et al*. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of pulmonary embolism; results from the EINSTEIN PE trial [J]. Thromb Res, 2015, 135(2): 281-288.

[30] 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.

[31] RASKOB GE, NICK EV, PETER V, *et al*. A randomized, open-label, blinded outcome assessment trial evaluating the efficacy and safety of LMWH/edoxaban versus dalteparin for venous thromboembolism associated with cancer: Hokusai VTE-cancer study [J]. Blood, 2017, doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.LBA-6.LBA-6.

[32] YOUNG AM, MARSHALL A, THIRLWALL J, *et al*. Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism: results of the select-D™ pilot trial [J]. Blood, 2017, 130(S1): 625.

[33] NISIO MD, van Es N, CARRIER M, *et al*. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE cancer study [J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(11): 1866-1874.

[34] RASKOB GE, BULLER H, ANGCHAISUKSIRI P, *et al*. Edoxaban for long-term treatment of venous thromboembolism in cancer patients [J]. Blood, 2013, 122(21): 211.

[35] 中国药学会医院药学专业委员会. 口服抗凝药居家管理中国专家共识(2024版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(28): 2595-2612.

（编辑：王　佳）

广 告 索 引

封二　杂志征订信息
封三　《Pharmaceutical Fronts》杂志介绍
封底　中国医药工业信息中心
前彩插 1　杰特贝林
前彩插 2　2026 年《世界临床药物》订阅单
170、177页：公益广告