

# 在癌症和非癌症患者中非维生素 K 拮抗剂口服 抗凝药的相对效益分析:随机对照 试验的 Meta 分析\*

王晨曦<sup>1</sup> 杨萍萍<sup>1</sup> 李忠城<sup>1</sup> 邬涛<sup>1</sup> 吴清华<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨非维生素 K 拮抗剂(NOACs)和传统维生素 K 拮抗剂(VKAs)在癌症患者和非癌症患者中预防和治疗血栓性疾病时的相对有效性和安全性。**方法:**对 PubMed、Web of Science、Embase 和 Clinical Trials 电子数据库进行检索,不设语言限制,检索时限为 2019 年 7 月之前。将所有 NOACs 数据合并,计算血栓性疾病和大出血事件的相对风险(RRs)和 95%置信区间(CIs)。**结果:**共纳入 9 篇随机对照试验(RCTs),包含 80 666 例患者,其中非癌症患者 74 353 例,癌症患者 6 313 例。荟萃分析结果提示,在癌症患者中,NOACs 相对于 VKAs 可显著减少血栓栓塞(RR 0.69,95%CI 0.54~0.88)和大出血(RR 0.76,95%CI 0.62~0.93)事件;在非癌症患者中,NOACs 相对于 VKAs 可显著减少大出血事件(RR 0.68,95%CI 0.54~0.86),但在血栓栓塞性事件上无明显差别(RR 1.02,95%CI 0.90~1.15)。**结论:**在癌症患者中,NOACs 的相对有效性表现得更加明显,但无论对于癌症还是非癌症患者,相比于 VKAs,NOACs 可能是更好的选择。

**[关键词]** 非维生素 K 拮抗剂;癌症;血栓性疾病;大出血

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.014

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A

## Comparison of relative benefits of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants between cancer patients and ordinary patients: a meta-analysis of randomized controlled trials

WANG Chenxi YANG Pingping LI Zhongcheng WU Tao WU Qinghua

(Department of Cardiology, the Second Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: WU Qinghua, E-mail:ncwqh@163.com

**Abstract Objective:** To explore that the relative efficacy and safety of new oral non-vitamin K oral antagonists (NOACs) and traditional vitamin K oral antagonists (VKAs) in the prevention and treatment of thrombotic diseases in cancer patients and non-cancer patients. **Method:** We searched electronic databases such as PubMed, Web of Science, Embase and Clinical Trials, without language restrictions, until June 2019. We pooled data of all NOACs, and calculated relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) of each outcomes. **Result:** A total of 9 studies were included, including 80 666 patients, of whom 6 313 cancer patients and 74 353 non-cancer patients. Results of the meta-analysis suggested that in cancer patients, NOACs significantly reduced thromboembolic events (RR 0.69, 95% CI 0.54-0.88) and major bleeding events (RR 0.76, 95% CI 0.62-0.93) compared with VKAs. In non-cancer patients, NOACs significantly reduced major bleeding events compared with VKAs (RR 0.68, 95% CI 0.54-0.86), but there was no significant difference in thromboembolic events (RR 1.02, 95% CI 0.90-1.15). **Conclusion:** The relative effectiveness of NOACs is more pronounced in cancer patients, but may be a better choice than VKAs for both cancer and non-cancer patients.

**Key words** non-vitamin K oral antagonists; cancer; thrombotic disease; major bleeding

癌症与血液高凝状态相关,可增加患者静脉和动脉血栓形成风险<sup>[1]</sup>。与普通人群相比,癌症患者的静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)发生率增加 4~6 倍<sup>[1]</sup>,癌症甚至可能进一步增加心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者发生血栓事件的风险<sup>[2]</sup>。因此,抗凝则成为癌症患者预防和治

疗血栓性疾病的重要措施,但癌症患者常因肿瘤侵袭、频繁的手术干预或放化疗等增加出血的风险,并且在该人群中使用口服抗凝药时,必然会进一步增加潜在的出血风险<sup>[2]</sup>。如何为癌症患者选择最佳的抗凝策略成为一项挑战。

传统口服抗凝药华法林,能够有效降低患者血栓性事件发生率<sup>[3]</sup>。但在合并癌症的患者中,华法林的缺点体现得更加明显,维持治疗性的国际标准化比值(international standardized ratio, INR)可能

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81860068)

<sup>1</sup> 南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330006)

通信作者:吴清华, E-mail:ncwqh@163.com

会因肿瘤进展、与化疗药间的相互作用以及癌症患者自身的营养状况等因素变得更加困难<sup>[4]</sup>,因此,可能会导致与INR水平控制不佳相关的出血和血栓性事件<sup>[5]</sup>。新型口服抗凝药(non-vitamin K oral anticoagulants, NOACs),具有起效快、半衰期短、与食物或药物相互作用少等优点,在临床逐渐得到认可<sup>[6-7]</sup>。但目前尚无在癌症患者中对比NOACs和维生素K拮抗剂(vitamin K oral antagonists, VKAs)疗效的随机对照试验,NOACs在癌症患者中应用的临床循证证据相对较少。本文将利用meta分析,探讨NOACs和VKAs在普通患者和癌症患者中的有效性和安全性,以期进一步加深对NOACs在癌症患者中应用的认识。

### 1 对象与方法

本研究依据系统评价和荟萃分析优先报道条目(Cochrane Collaboration and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)准则进行荟萃分析<sup>[8]</sup>。

#### 1.1 文献纳入与排除标准及主要结果定义

纳入标准:①研究对象:针对符合使用口服抗凝剂适应证的患者,但原文中必须包括部分癌症患者;②干预措施:试验组和对照组均使用抗凝剂,抗凝药物种类不受限制;③研究类型:试验设计为RCT;④终点事件:研究结果应包含血栓性事件和大出血事件。

排除标准:①综述、病例报告、回顾性研究及重复的文献;②与本研究不相关及无上述终点事件的文献;③原始研究非RCT设计的文献;④无法获取相关终点事件结果的文献。

本研究中主要安全性结果为大出血事件,定义根据国际血栓形成和止血协会(International Society on Thrombosis and Hemostasis criteria, ISTH)制定的大出血标准<sup>[9]</sup>。主要有效性事件为缺血性卒中、心肌梗死或静脉血栓栓塞(包括肺栓塞和深静脉血栓栓塞)联合的血栓性疾病事件。

#### 1.2 检索策略

检索PubMed、Web of Science、Embase和Clinical Trials数据库以期发现,现存和正在进行的所有关于NOACs和VKAs的RCTs。检索策略为:(‘new oral anticoagulants’ OR ‘direct oral anticoagulants’ OR ‘non-vitamin K antagonist oral anticoagulants’ OR ‘dabigatran’ OR ‘rivaroxaban’ OR ‘apixaban’ OR ‘edoxaban’ OR ‘vitamin K antagonists’ OR ‘warfarin’) AND (‘malignancy’ OR ‘cancer’),未设语言限制,检索时间为2019年7月之前。此外,还审查了入选论文的参考文献。

#### 1.3 文献筛选与资料提取

两名研究者独立审查文献并收集数据,互相核

对结果,讨论后如有分歧,听取第3方意见后决定。资料提取:①文献基本信息:包括发表时间、作者姓名等;②文献中研究对象基本资料:样本量、平均年龄等;③试验组和对照组的具体干预措施;④主要结果:血栓性疾病事件(缺血性卒中、心肌梗死、肺栓塞或深静脉血栓栓塞)发生率和大出血发生率;⑤文献质量评估相关信息:随机化方法、盲法、分配隐藏、数据完整性、选择性结果报告及其他偏倚来源。

#### 1.4 统计学处理

使用Review Manager 5.3进行统计分析,尽可能按照有效性事件使用意向性治疗人群数据分析,安全性事件使用安全人群数据分析。使用Cochrane Q统计量定性评估数据汇总分析的适宜性,以 $P > 0.05$ 表示各研究间异质性可以接受。使用 $I^2$ 统计量定量评估纳入研究间的异质性<sup>[10]</sup>。 $I^2 < 50\%$ 时采用固定效应模型。若 $I^2 > 50\%$ ,则采用随机效应模型,并进行敏感性分析<sup>[14]</sup>;计算每个结果的相对风险(Relative Risks, RRs)和相应的95%置信区间(Confidence intervals, CIs)。采用Cochrane风险偏倚评估法对纳入文献进行质量评价。使用STATA软件中的Begg’s和Egger’s法进行定量偏倚分析。

### 2 结果

#### 2.1 文献检索结果及纳入文献特征

共纳入9篇RCTs<sup>[11-19]</sup>,包含80666例患者,其中癌症患者6313例,非癌症患者74353例。具体文献筛选流程见图1。各纳入文献中关于心肌梗死、缺血性卒中、静脉血栓栓塞、大出血的定义基本一致,具体定义由原文决定。文献特征、研究对象特征、试验组及对照组用药方案、随访时间等基本资料见表1。根据Cochrane风险偏倚评估法,发现8篇为双盲设计,1篇为开放标签设计<sup>[16]</sup>,其他所有评估项目均为低风险。纳入文献均具有较高质量,平均得分6.8(表1)。

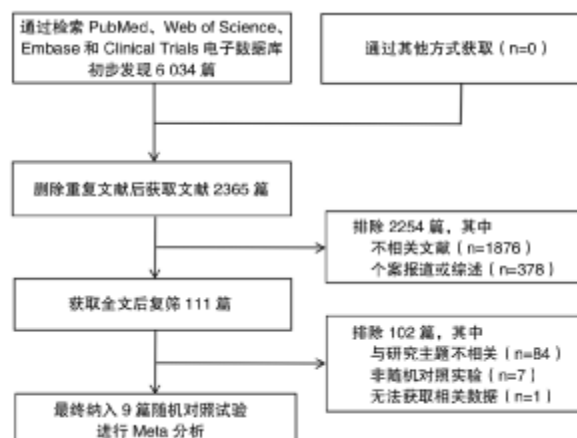


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flowchart

表 1 纳入文献临床研究特征总结  
Table 1 Features of included clinical studies

研究,年份	设计类型	患者特征	样本量 (癌症%)	年龄	治疗组干预措施	对照组干预措施	TTR (%)	随访时间	主要结果	质量评价 得分
Prins 2014[16,17]	RCT,	PE/PE±	8 281	>65 岁	RIV 15 mg(BID)使用 21	依诺肝素至少 5 天+	61%	3~12 个月	VTE;大出血	7/6
EINSTEIN PE/DVT	DB/U	DVT	(14%)	62%	天后改为 20 mg(QD)	华法林或醋硝香豆醇	/58%			
Raskob 2016[12]	RCT,DB	DVT and	8 603	67.8	一种肝素使用至少 5 天	一种肝素与华法林桥	64%	3~12 个月	VTE;大出血	7
Hokusai-VTE		/or PE	(15%)		后使用 EDO 60 mg(QD)	接至少 5 天后只用华 法林				
Fanola 2018[15]	RCT,DB	NVAF	21 005	75.0	EDO(60 or 30 mg)QD	华法林	NA	2.8 年	卒中/SE;大出血	7
ENGAGE AF-TIMI 48			(5%)							
Agnelli 2015[11]	RCT,DB	DVT and	5 244	67.4	API 10 mg(BID)使用 7	ENOX(至少 5 天)+	61%	6 个月	VTE;大出血	7
AMPLIFY		/or PE	(10%)		天后改为 5 mg(BID)	华法林				
Melloni 2017[13]	RCT,DB	NVAF	18 183	74.9	API 5 mg(BID)	华法林	NA	1.8 年	卒中/SE;大出血	7
ARISTOTLE			(7%)							
Chen 2019[13]	RCT,DB	NVAF	14 143	73.5	RIV 20 mg(QD)	华法林	NA	1.9 年	卒中/SE;大出血	7
ROCKETAF			(4%)							
Schulman 2015[18-19]	RCT,DB	DVT and	5 107	63.9	DAB 150 mg(BID)	华法林	60%/57%	6 个月	VTE;大出血	7/7
RE-COVER I/II		/or PE	(7%)							

API:阿哌沙班;BID:每天 2 次;DAB:达比加群酯;DB:双盲;NOAC:新型口服抗凝药;DVT:深静脉血栓栓塞;EDO:依度沙班;NVAF:非瓣膜性房颤;PE:肺栓塞;QD:每天 1 次;RCT:随机对照试验;RIV:利伐沙班;SE:系统性栓塞;TTR:治疗范围比例;U:非双盲(开放标签);VTE:静脉血栓栓塞。

2.2 有效性结果

共 80 666 例患者纳入分析,其中非癌症患者 74 353 例,癌症患者 6 313 例。荟萃分析结果显示,在非癌症患者中,NOACs 与 VKAs 在减少血栓栓塞事件上无明显差异[RR 1.02, 95% CI 0.90 - 1.15, P=0.76, I<sup>2</sup>=52%];但在癌症患者中,NOACs 相比于 VKAs 可显著减少血栓栓塞事件上[RR 0.69, 95% CI 0.54 - 0.88, P=0.002, I<sup>2</sup>=24%],并且 NOACs 的相对有效性结果在两人群中存在明显差异(P=0.004)。见图 2。

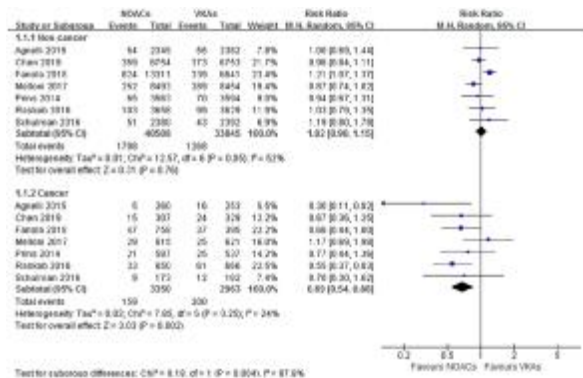


图 2 NOACs 和 VKAs 在癌症和非癌症患者中血栓栓塞事件发生率比较森林图

Figure 2 Incidence of thromboembolic events

2.3 安全性结果

共 80 481 例患者纳入分析,非癌症患者 74 352 例,癌症患者 6 129 例。荟萃分析结果显示,无论在癌症还是非癌症患者中,NOACs 比 VKAs 在减少大出血事件上均具有优势[非癌症患者 RR 0.68, 95% CI 0.54 - 0.86, P=0.001, I<sup>2</sup>=85%;癌症患

者 RR 0.76, 95% CI 0.62 - 0.93, P=0.008, I<sup>2</sup>=0%],但在两种人群中,NOACs 的相对安全性结果无明显差异(P=0.46)。见图 3。该研究中存在较高异质性。由于缺少个体数据,无法对性别、年龄、国际化标准比值(INR)等做亚组分析来进一步探索异质性来源。依据现有资料,异质性来源考虑为:①研究人群存在地区和种族差异;②试验组干预措施存在差异,虽然达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班被统称为 NOACs,但 NOACs 之间确实存在不同,如半衰期、生物利用度和代谢途径等;③对照组存在不同的肝素桥接方案。

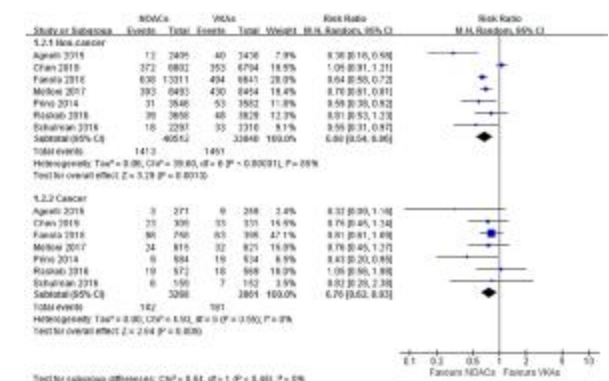


图 3 NOACs 和 VKAs 在癌症和非癌症患者中大出血事件发生率比较森林图

Figure 3 Major bleeding events

2.4 发表偏倚和敏感性分析

Egger's (P=0.39) 和 Begg's (P=0.38) 检测结果提示无明显发表偏倚。依次删除单个研究进行敏感性分析,评估血栓栓塞事件和大出血事件结果的稳定性。结果提示,依次删除单个研究后,血

栓栓塞事件和大出血事件结果无明显改变。癌症和非癌症患者中 NOACs 的相对效益也无明显改变。因此认为本荟萃分析结果稳定可靠。见表 2。

表 2 研究结果敏感性分析  
 Table 2 Research results sensitivity analysis

患者人群	剔除研究	血栓栓塞事件		大出血事件	
		RR[95%CI]	P 值	RR[95%CI]	P 值
非癌症	Agnelli	1.02[0.89,1.16]	0.76	0.73[0.59,0.91]	0.006
	Chen	1.03[0.89,1.20]	0.67	0.64[0.56,0.74]	0.0001
	Fanola	0.95[0.87,1.04]	0.28	0.68[0.51,0.90]	0.008
	Melloni	1.07[0.95,1.19]	0.26	0.66[0.49,0.90]	0.008
	Prins	1.03[0.90,1.17]	0.69	0.69[0.54,0.89]	0.004
	Raskob	1.02[0.89,1.17]	0.82	0.66[0.51,0.85]	0.001
	Schulman	1.01[0.89,1.14]	0.92	0.69[0.55,0.89]	0.003
	癌症	Agnelli	0.71[0.57,0.88]	0.002	0.78[0.64,0.96]
Chen	0.69[0.52,0.92]	0.01	0.77[0.62,0.95]	0.02	
Fanola	0.69[0.51,0.94]	0.02	0.72[0.55,0.95]	0.02	
Melloni	0.62[0.50,0.78]	0.0001	0.76[0.62,0.95]	0.02	
Prins	0.67[0.50,0.90]	0.007	0.79[0.65,0.98]	0.03	
Raskob	0.73[0.55,0.96]	0.03	0.74[0.60,0.91]	0.005	
Schulman	0.68[0.52,0.90]	0.007	0.76[0.62,0.93]	0.009	

### 3 讨论

据我们所知,本研究是目前最大的 NOACs 和 VKAs 在癌症和非癌症患者中有效性和安全性比较的荟萃分析,结果表明,在非癌症患者中,NOACs 和 VKAs 在减少血栓栓塞事件上无明显差别,但 NOACs 可明显减少大出血事件;并且在癌症患者中,NOACs 相对于 VKAs 不仅能显著减少血栓栓塞事件的发生率,还能显著减少大出血事件发生率。本研究样本量大,纳入文献均为高质量随机对照试验,无明显发表偏倚,敏感性分析提示结果可靠,为临床 NOACs 的应用提供了更有力的循证证据。尤其对需要接受口服抗凝药治疗的癌症患者来说,本研究结果提示 NOACs 相对于 VKAs 在该人群中有着更好的有效性和安全性。但本研究存在一定的局限:①由于缺乏研究对象的个体数据,本研究未行亚组分析去进一步探讨潜在的异质性,比如年龄、种族、癌症分期、是否化疗和 INR 控制情况等;②虽然将 4 种(达比加群、利伐沙班、依度沙班和阿哌沙班)NOACs 数据汇总与 VKAs 进行对比被认为是可行的<sup>[20]</sup>,但仍然不能否认它们之间存在差异,比如半衰期、最佳吸收部位和主要代谢途径等<sup>[21]</sup>;仍需更多更具针对性的 RCT 来验证某一种 NOACs 与 VKAs 在癌症患者中的有效性和安全性结果。③接受 VKAs 治疗患者的肝素桥接方案在不同的研究中存在差异,但由于缺乏数据无法进一步探讨不同肝素桥接方案对本研究结果的影响。④本研究纳入 RCT 的数量虽然已经是目前最多的荟萃分析,且质量均较高,但数量仍不足 10 篇。本研究中异质性较高的原因可能来自于此。为此我们进行了敏感性分析,发现结果并未因某一

篇文献被剔除后发生改变,这在一定程度上排除了异质性对结果的影响。⑤研究对象虽然均为可以接受口服抗凝药治疗的患者,但本身所患疾病存在一定差异,比如:有的患者因房颤接受抗凝,有的因深静脉血栓栓塞而接受抗凝。但因纳入文献数量不足 10 篇,无法行 meta 回归分析进一步探讨两种疾病本身对本研究结果是否存在影响。

目前 NOACs 和 VKAs 在癌症患者中的抗凝疗效的数据相对缺乏,大型随机对照试验多倾向于对低分子量肝素和 NOACs 进行对比研究。目前指南也多建议使用低分子量肝素而不是 VKAs 或 NOACs 作为癌症患者抗凝策略<sup>[22]</sup>。然而已有研究表明,在真实临床世界中接受低分子量肝素治疗的患者依从性表现并不令人满意,仅有 13% 的患者坚持使用 LWMH 达到 6 个月<sup>[23]</sup>。因此,对于评估利益风险比后仍建议长期抗凝以预防血栓性事件的癌症患者来说,口服抗凝药可能是更好的选择。Xiang 等<sup>[24]</sup>的一项回顾性队列研究显示,在癌症患者中,NOACs 和华法林在减少 VTE 和/或房颤引发的卒中方面无明显差别,但 NOACs 相对于依诺肝素出血事件更少,NOACs 可能是一种替代华法林或依诺肝素的抗凝选择。这与最新的指南推荐是一致的。2018 年国际血栓形成与止血协会(International society on thrombosis and haemostasis, ISTH)将利伐沙班和依度沙班作为出血风险较低的 VTE 伴癌症患者急性期 VTE 治疗的一线推荐,低分子量肝素仅为备选方案<sup>[25]</sup>。本研究结果也提示 NOACs 可能是癌症患者更好的抗凝选择,并且 NOACs 在无癌症患者中的安全性也优于 VKAs。

需要注意的是,本研究提示 NOACs 在癌症和非癌症患者中相对有效性是有差别的,但不能说明 NOACs 在癌症患者中应用时其有效性比在非癌症患者中更好,这需要针对性的随机对照试验或荟萃分析进行探讨。并且由于多数临床试验设计之初倾向于排除高出血风险的晚期癌症患者,因此本研究得出的结论在推向真实世界指导癌症患者抗凝时存在一定的阻碍。但在针对癌症患者中实施 NOACs 和 VKAs 对比的随机对照试验结果出现之前,我们的荟萃分析提供了一定的证据,并可以为临床医生在为这类患者选择 NOACs 时提供一些信心。

#### 4 结论

对于需要接受口服抗凝药治疗的癌症或非癌症患者而言,相对于 VKAs, NOACs 可能是更好的选择。

#### 参考文献

- [1] Lin JT. Thromboembolic events in the cancer patient [J]. *J Womens Health*, 2003, 12: 541—551.
- [2] Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(10): 945—953.
- [3] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9586): 493—503.
- [4] Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 372—378.
- [5] Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(3): 582—589.
- [6] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2093—2104.
- [7] 陈志坚, 易桂文. 2016年ESC心房颤动管理指南更新解读 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(11): 1076—1078.
- [8] 赵丹, 周鹏. 冠心病合并心房颤动患者PCI术后两联与三联抗栓治疗安全性和有效性的meta分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(3): 210—214.
- [9] Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis [J]. *Europace*, 2011, 13(5): 723—746.
- [10] 李忠城, 苏建, 李菊香. 经导管主动脉瓣置换术对于外科低危主动脉瓣狭窄患者有效性和安全性的Meta分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(9): 835—841.
- [11] 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.
- [12] 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—387.
- [13] Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2019, 5(2): 145—152.
- [14] Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE Trial [J]. *Am J Med*, 2017, 130(12): 1440—1448.
- [15] Fanola MD, Ruff MD, Sabina A, et al. Efficacy and safety of Edoxaban in patients with active alignment and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e008987.
- [16] The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499—510.
- [17] The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1287—1297.
- [18] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(24): 2342—2352.
- [19] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129(7): 764—772.
- [20] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955—962.
- [21] Comerota AJ, Ramaccioyi E. A comprehensive overview of direct oral anticoagulants for the management of venous thromboembolism [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(1): 92—106.
- [22] 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.
- [23] Patel HK, Khorana AA. Anticoagulation in cancer patients: a summary of pitfalls to avoid [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019; 21(2): 18.
- [24] Xiang E, Ahuja T, Raco V, et al. Anticoagulation prescribing patterns in patients with cancer [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 45(1): 89—98.
- [25] 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.