

# Xa 因子抑制剂预防和治疗癌症患者静脉血栓栓塞有效性和安全性的 Meta 分析<sup>Δ</sup>

张嘉俊\*, 杨琰茗, 杨雅清, 李珊珊, 翁稚颖<sup>#</sup>(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650500)

中图分类号 R973<sup>·2</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)06-0729-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.06.18

**摘要** 目的:系统评价 Xa 因子抑制剂(阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班)预防和治疗癌症患者静脉血栓栓塞的有效性和安全性,为临床合理用药提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库,收集 Xa 因子抑制剂(试验组)对比常规治疗或安慰剂(对照组)预防和治疗癌症患者静脉血栓栓塞的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并按 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具评价文献质量后,采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 7 项 RCT,共计 5 666 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者静脉血栓栓塞复发率显著低于对照组[RR=0.58,95%CI(0.47,0.71), $P<0.000\ 01$ ],两组患者大出血发生率[RR=1.12,95%CI(0.67,1.85), $P=0.67$ ]、临床相关的非主要出血发生率[RR=1.06,95%CI(0.72,1.55), $P=0.77$ ]比较,差异均无统计学意义。结论:Xa 因子抑制剂能有效降低癌症患者静脉血栓栓塞的复发风险,其安全性与常规治疗(安慰剂)相当。

**关键词** Xa 因子抑制剂;癌症;静脉血栓栓塞;Meta 分析;有效性;安全性

## Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Xa Factor Inhibitors in the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients

ZHANG Jiajun, YANG Yanming, YANG Yaqing, LI Shanshan, WENG Zhiying (School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

- 床分离细菌的分布及耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(1):61-70.
- [13] 秦惠宏,王春,潘芬,等.儿童分离流感嗜血杆菌的耐药性及β-内酰胺酶基因分型[J].临床检验杂志,2019,37(1):48-50.
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2014*[EB/OL]. (2015-11-16) [2019-07-05]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2014>.
- [15] CAI K, WANG Y, GUO Z, et al. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of pneumococcal isolates of pediatric invasive pneumococcal disease in China[J]. *Infect Drug Resist*, 2018. DOI: 10.2147/IDR.S183916.
- [16] ZHOU L, MA X, GAO W, et al. Molecular characteristics of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients younger than five years in Beijing, 2010[J]. *BMC Microbiol*, 2012. DOI: 10.1186/1471-2180-12-228.
- [17] TONG SY, DAVIS JS, EICHENBERGER E, et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(3):603-661.
- [18] 董方,徐樾巍,宋文琪,等.儿科临床分离细菌的分布变迁及耐药性监测[C]//全球华人临床微生物及感染学会(GCAMID)第五届学术论坛暨中华微生物学和免疫学分会第八次全国临床微生物学术年会论文集.西安:全球华人临床微生物及感染学会,2009:82-87.
- [19] 全国细菌耐药监测网. 2017 年全国细菌耐药监测报告 [EB/OL]. (2018-11-30) [2019-07-05]. <http://www.carss.cn/Report/Details?aId=552>.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81860012);云南省八大重点产业引领品牌专业建设项目;昆明医科大学本科教学质量与教学改革工程项目

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 1327289556@qq.com

# 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: weng\_zy@sina.com

(收稿日期:2019-08-06 修回日期:2019-12-31)

(编辑:张元媛)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of a new oral anticoagulant Xa inhibitor (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) in the prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients, and to provide evidence-based reference for rational use of drugs in clinic. **METHODS:** Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about Xa inhibitor (trial group) versus routine treatment or placebo (control group) in the prevention and treatment of VTE in cancer patients were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation was evaluated by using biasrisk evaluation tool recommended by Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 software. **RESULTS:** A total of 7 RCTs were included, including 5 666 patients. Meta-analysis showed that recurrent rate of VTE in trial group was significantly lower than control group [RR=0.58, 95% CI(0.47, 0.71),  $P<0.000\ 01$ ]; there was no statistical significance in the incidence of major bleeding [RR=1.12, 95% CI(0.67, 1.85),  $P=0.67$ ] and clinically relevant non-major bleeding [RR=1.06, 95% CI(0.72, 1.55),  $P=0.77$ ] between 2 groups. **CONCLUSIONS:** Xa inhibitors can effectively reduce the recurrent risk of VTE in cancer patients, safety comparable with routine treatment (placebo).

**KEYWORDS** Xa inhibitors; Cancer; Venous thromboembolism; Meta-analysis; Efficacy; Safety

静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE)是癌症患者严重的并发症之一,包括下肢深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),具有较高的致残率和病死率;该病的发生率约为4%~20%,且癌症患者的发生率为非癌症患者的4~7倍,呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。有关研究表明,癌症患者可通过预防VTE形成来改善其预后和生存质量<sup>[2]</sup>。但癌症相关的VTE管理具有挑战性,且癌症患者在抗凝治疗期间复发VTE和大出血的风险较高<sup>[3]</sup>。根据《美国临床肿瘤学会(ASCO)临床指南更新:癌症患者静脉血栓栓塞的预防和治疗》建议,对于大多数住院的癌症患者,在住院治疗期间需要接受血栓预防;同时对于门诊癌症患者,可以考虑对高风险者进行预防<sup>[4]</sup>。

Xa因子抑制剂为新型口服抗凝药物(NOACs),可通过选择性地与Xa因子活性位点结合来达到阻断活性位点与底物相互作用的目的,从而抑制凝血酶原活性、延长凝血时间,其抗凝作用明确,不易受食物、药物的影响,且用药期间不需监测凝血指标<sup>[5]</sup>。其代表药物如阿哌沙班、利伐沙班及依度沙班已用于非癌症患者的VTE治疗<sup>[6]</sup>。最新的ASCO临床实践指南已将Xa因子抑制剂列为癌症患者预防和治疗VTE的药物<sup>[7]</sup>,但并未将其推荐为一线用药<sup>[4]</sup>。低分子肝素(LMWH)是治疗癌症相关VTE的标准治疗药物,但因该药需长期每日皮下注射,使得其应用受到了限制<sup>[8-9]</sup>。与此同时,目前关于Xa因子抑制剂用于癌症相关VTE的疗效和安全性仍存在较大的争议,因此还需要足够的证据来验证<sup>[3]</sup>。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了Xa因子抑制剂(阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班)预防和治疗癌症患者VTE的有效性和安全性,旨在为临床合理用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文;各组失访率不超过

20%。

1.1.2 研究对象 VTE风险评估模型Khorana评分 $\geq 2$ 分的高危门诊癌症患者;伴有VTE的癌症病史或活动性癌症(在过去6个月内被诊断或治疗)患者;抗凝治疗 $\geq 3$ 个月。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予Xa因子抑制剂,如阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班;对照组患者给予安慰剂或常规治疗(包括LMWH或华法林)。两组患者用药剂量不限。

1.1.4 结局指标 ①VTE复发率;②大出血发生率(指国际血栓和止血协会定义的明显出血);③临床相关非主要出血发生率(指未达到大出血标准,但与医疗干预、需要约谈医师、指定治疗中断、不适或日常生活活动受损有关的出血)。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②单臂研究、试验设计不严谨的文献;③不能获取全文或无法提取有效数据的文献或综述;④非本研究结局指标的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库。中文检索词为“新型口服抗凝药”“Xa因子抑制剂”“阿哌沙班”“利伐沙班”“依度沙班”“癌症”“肿瘤”“静脉血栓栓塞”“随机对照试验”;英文检索词为“New oral anticoagulants”“Xa inhibitors”“Apixaban”“Rivaroxaban”“Edoxaban”“Cancer”“Tumour”“Venous Thromboembolism”“Randomized controlled trial”。检索时限均为各数据库建库起至2019年8月。

### 1.3 文献筛选、资料提取及文献质量评价

由两位评价者独立按纳入与排除标准筛选文献并交叉核对,如遇争议则进行讨论或征求第三位评价者的意见。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、性别、年龄、干预措施、疗程、结局指标等。采用Cochrane

系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,包括随机序列产生和分配隐藏;对研究者和受试者施盲;研究结局盲法评价;结局数据的完整性;选择性报告研究结果及其他偏倚来源;每个条目均根据具体情况按“低风险”、“高风险”和“不清楚”进行评价<sup>[10-11]</sup>。

#### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示。对纳入研究的异质性采用Q检验和I<sup>2</sup>检验。若各研究间无统计学异质性(P>0.1, I<sup>2</sup><50%),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。当异质性较大时进行敏感性分析,采用倒漏斗图评价发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献406篇,其他来源0篇,按纳入与排除标准阅读标题、摘要及全文后,最终纳入7篇文献<sup>[3,8,12-16]</sup>,包括阿哌沙班2篇<sup>[12-13]</sup>,利伐沙班3篇<sup>[8,14,16]</sup>,依度沙班2篇<sup>[3,15]</sup>,共计5 666例患者,其中试验组2 869例、对照组2 797例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

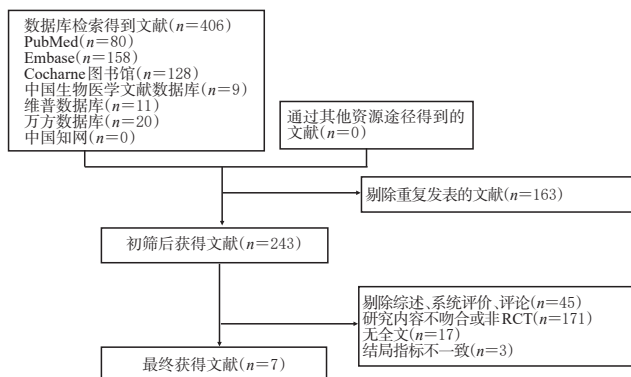


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数		男性/女性,例		年龄,岁		试验组	对照组	干预措施	疗程,月	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组					
Raskob GE 2018 <sup>[3]</sup>	522	524	277/245	263/261	64.3 ± 11.0	63.7 ± 11.7	依度沙班片 60 mg, qd	达肝素钠注射液 200 IU/kg, qd, 持续30 d后改为150 IU/kg, qd	6~12	①②③	
Young AM 2018 <sup>[8]</sup>	203	203	116/87	98/105	67	67	利伐沙班片 15 mg, bid, 持续21 d后改为20 mg, qd	达肝素钠注射液 200 IU/kg, qd, 持续30 d后改为150 IU/kg, qd	6	①②③	
Agnelli G 2015 <sup>[12]</sup>	274	260	141/133	143/117	67.4	66.3	阿哌沙班片 10 mg, bid, 持续7 d后改为5 mg, bid	依诺肝素钠注射液 1 mg/kg, bid, 持续5 d后改用华法林钠片, 维持国际标准化比值为2.0~3.0	6	①②③	
Carrier M 2019 <sup>[13]</sup>	291	283	121/170	119/164	61.2 ± 12.4	61.7 ± 11.3	阿哌沙班片 2.5 mg, bid	安慰剂	6	①②③	
Khorana AA 2019 <sup>[14]</sup>	420	421	222/198	206/215	63	62	利伐沙班片 10 mg, qd	安慰剂	6	①②③	
Raskob GE 2016 <sup>[15]</sup>	572	569	283/289	316/253	66	66	依度沙班片 60 mg, qd	安慰剂或华法林钠片, 维持国际标准化比值为2.0~3.0	3~12	①②③	
Prins MH 2014 <sup>[16]</sup>	587	537	329/258	283/254	未提及	未提及	利伐沙班片 15 mg, bid, 持续21 d后改为20 mg, qd	依诺肝素钠注射液 1 mg/kg, bid+华法林钠片, 至国际标准化比值为2.0~3.0时停用依诺肝素钠注射液	3~12	①②③	

### 2.2 纳入文献质量评价结果

7项研究<sup>[3,8,12-16]</sup>均为RCT。所有研究均提及随机分组,但均不清楚是否使用分配隐藏方法;有4项研究<sup>[12-15]</sup>使用盲法;7项研究<sup>[3,8,12-16]</sup>结果数据完整,均未选择性报告研究结果,均不清楚是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

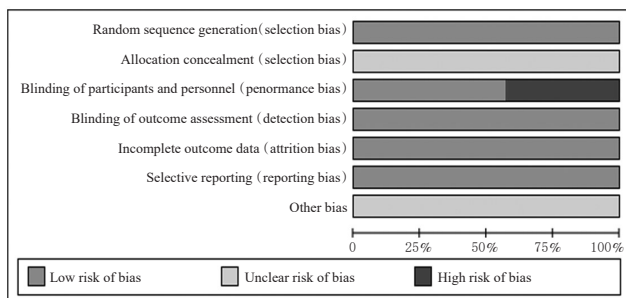


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar graph of bias risk

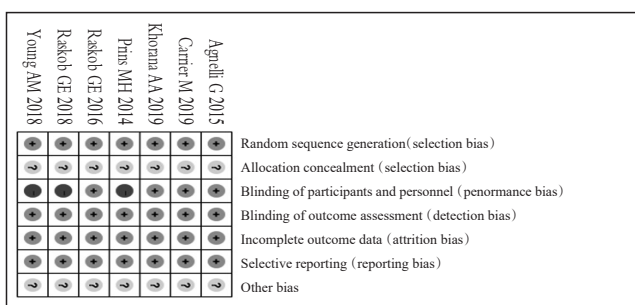


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk graph

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 VTE复发率 7项研究<sup>[3,8,12-16]</sup>均报道了VTE复发率,各研究间无统计学异质性(P=0.42, I<sup>2</sup>=0),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者VTE复发率显著低于对照组[RR=0.58, 95%CI(0.47, 0.71), P<0.000 01]。

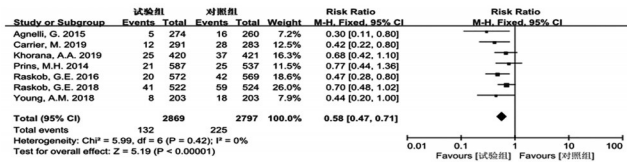


图4 两组患者VTE复发率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of recurrent rate of VTE in 2 groups

2.3.2 大出血发生率 7项研究<sup>[3, 8, 12-16]</sup>均报道了大出血发生率,各研究间有统计学异质性( $P=0.02, I^2=59\%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者大出血发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.12, 95% CI(0.67, 1.85),  $P=0.67$ ]。

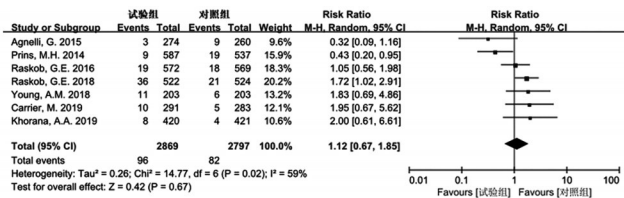


图5 两组患者大出血发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of major bleeding in 2 groups

2.3.3 临床相关的非主要出血发生率 7项研究<sup>[3, 8, 12-16]</sup>均报道了临床相关的非主要出血发生率,各研究间有统计学异质性( $P<0.0001, I^2=80\%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者临床相关的非主要出血发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.06, 95% CI(0.72, 1.55),  $P=0.77$ ]。

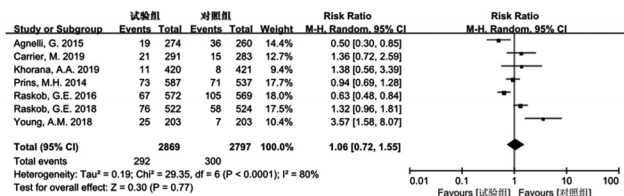


图6 两组患者临床相关的非主要出血发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of clinically relevant non-major bleeding in 2 groups

## 2.4 敏感性分析

以大出血发生率为指标进行敏感性分析。在剔除1项研究<sup>[6]</sup>后,各研究间无统计学异质性( $P=0.19, I^2=33\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图7。结果显示,剔除后结局指标的效应量未发生显著变化[RR=1.37, 95% CI(1.00, 1.88),  $P=0.05$ ]。

以临床相关的非主要出血发生率为指标进行敏感性分析。在剔除3项研究<sup>[8, 12, 15]</sup>后,各研究间无统计学异质性( $P=0.43, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行Meta分

析,详见图8。结果显示,剔除后结局指标的效应量未发生显著变化[RR=1.14, 95% CI(0.93, 1.40),  $P=0.19$ ]。提示结果稳定、可靠。

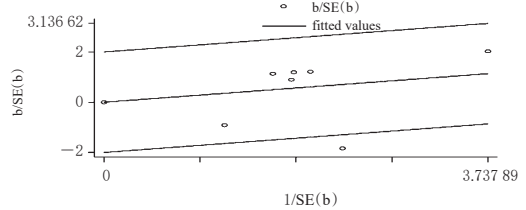


图7 大出血发生率的敏感性分析图

Fig 7 Sensitivity analysis plot of the incidence of major bleeding

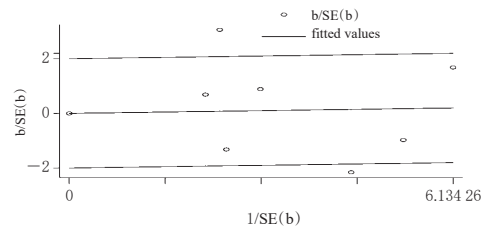


图8 临床相关的非主要出血发生率的敏感性分析图

Fig 8 Sensitivity analysis plot of the incidence of clinically relevant non-major bleeding

## 2.5 发表偏倚分析

以VTE复发率为指标绘制倒漏斗图,详见图9。由图9可知,各研究散点均匀分布在倒漏斗图范围内,分布基本对称,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

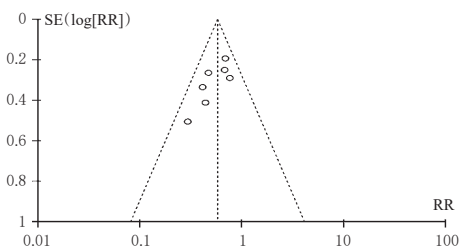


图9 VTE复发率的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of recurrent rate of VTE

## 3 讨论

癌症患者的凝血系统常被激活而处于高凝状态,不仅容易导致VTE的形成、促进肿瘤细胞的生长和转移,还可增加患者发病率、病死率和医疗保健支出<sup>[17]</sup>。因此,对发生VTE风险较高的癌症患者进行抗凝预防与治疗具有重大意义。LMWH作为癌症相关VTE的首选治疗药物,其药理学特征稳定,但患者需每日皮下注射用药,较为不便,以致其用药依从性较差。与传统口服抗凝药维生素K拮抗剂华法林相比,Xa因子抑制剂可通过抑制凝血酶反应中的特定凝血因子来预防和治疗血栓,除具有起效快、代谢迅速、口服给药固定剂量、不需监测凝血指标等优点外,还可有助于提高患者的用药依从性,是癌症患者预防和治疗VTE安全有效的替代方法<sup>[8]</sup>。

本研究中,有两项研究<sup>[13-14]</sup>为Xa因子抑制剂用于预防门诊癌症患者VTE,结果显示该药对于高危门诊癌症患者预防VTE是有益的。有研究发现,有癌症病史的患者复发VTE和出血的风险与活动性癌症患者相似,因此对于门诊癌症患者可通过Khorana评分(评分越高表明复发VTE的风险越高)来识别相关发生风险较高的癌症患者<sup>[12]</sup>,并予以相应抗凝药物以预防VTE的形成;此外,对于伴有VTE的癌症患者,也可用抗凝治疗来预防复发性血栓的形成<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示,试验组患者VTE复发率显著低于对照组。这提示Xa因子抑制剂能有效降低癌症患者VTE的复发风险。在安全性方面,两组患者大出血发生率、临床相关的非主要出血发生率比较,差异均无统计学意义。这提示Xa因子抑制剂的安全性与LMWH、华法林相当。本研究纳入的文献中,有部分胃肠道癌症患者的上消化道出血发生率较高,而大多数患者的死亡与癌症相关,且多数为晚期癌症的老年患者,这在一定程度上增加了死亡风险<sup>[8,13-15]</sup>。

综上所述,Xa因子抑制剂能有效降低癌症患者VTE的复发风险,其安全性与常规治疗(安慰剂)相当。本研究的局限性:(1)纳入研究的样本量较小,观察指标较少;(2)干预措施、治疗期均不尽相同,这可能影响评价结果,导致潜在的发表偏倚;(3)未按疗程、预防和治疗措施进行亚组分析,故该结论有待大样本、多中心的RCT进一步证实。

## 参考文献

[1] 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.

[2] TIMP JF, BRAEKKAN SK, VERSTEEG HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis[J]. *Blood*, 2013, 122(10):1712-1723.

[3] 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.

[4] 美国临床肿瘤学会(ASCO)临床指南更新:癌症患者静脉血栓栓塞的预防和治疗[J/CD].中华普通外科学文献:电子版,2015,2(1):71.

[5] 任小婵,罗选娟,杨欢,等.新型口服抗凝药的临床应用研究进展[J].中华全科医学,2018,16(4):615-619,666.

[6] KHORANA AA, NOBLE S, LEE AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9):1891-1894.

[7] KEY NS, KHORANA AA, KUDERER NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: asco clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2019. DOI:10.1200/JCO.19.01461.

[8] 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.

[9] FARGE D, BOUNAMEAUX H, BRENNER B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10):e452-e466.

[10] HIGGINS JP, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011. DOI:10.1136/bmj.d5928.

[11] 谷鸿秋,王杨,李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J].中国循环杂志,2014,29(2):147-148.

[12] 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.

[13] CARRIER M, ABOU-NASSAR K, MALLICK R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8):711-719.

[14] KHORANA AA, SOFF GA, KAKKAR AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8):720-728.

[15] 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.

[16] 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):e37-e46.

[17] 黄月,周琦,陈晓品.肿瘤相关静脉血栓栓塞症防治研究进展[J].现代医药卫生,2018,34(13):2025-2027.

(收稿日期:2019-09-27 修回日期:2020-02-07)

(编辑:陈宏)