# 体质量影响髋膝关节置换术后口服抗凝药物预防VTE有效性和安全性的Meta分析Δ

袁　尧*，李欣宇，单雪峰，邱　峰#（重庆医科大学附属第一医院药学部，重庆　400010）

**中图分类号**　R969.3；R973+.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2895-06
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.15

**摘　要　目的**　系统性评价体质量对新型口服抗凝药（NOACs）、阿司匹林用于全髋关节置换术、全膝关节置换术（以下统称“髋膝关节置换术”）后预防静脉血栓栓塞（VTE）的有效性和安全性的影响，为合理用药提供循证参考。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、Cochrane library，收集含有以体质量或体质量指数[BMI 18.5～＜25 kg/m²为正常体质量，BMI 25～30 kg/m²为超重，BMI＞30 kg/m²为肥胖（其中BMI＞40 kg/m²为病态肥胖）]为亚组比较NOACs、阿司匹林和低分子肝素有效性和（或）安全性的随机对照试验（RCT）和非RCT研究。检索时间为建库起至2022年6月30日。筛选文献、提取数据后，采用Cochrane系统评价员手册推荐的偏倚风险评估工具RoB 2.0评价RCT研究的质量，采用纽卡斯尔-渥太华量表评估非RCT研究的质量。采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果**　共纳入6篇文献，包含3项系列RCT汇总研究、3项非RCT研究。Meta分析结果显示，在不同BMI亚组中，正常体质量患者[OR＝0.63，95%CI（0.26，1.51），$P$＝0.30]、超重患者[OR＝0.48，95%CI（0.22，1.04），$P$＝0.06]、肥胖患者[OR＝0.70，95%CI（0.40，1.25），$P$＝0.23]使用NOACs在降低主要VTE及VTE相关死亡率方面与依诺肝素比较，差异均无统计学意义。主要出血事件率、主要+临床相关非主要出血事件率方面，NOACs在不同BMI亚组中的安全性与依诺肝素相当（$P$＞0.05）。使用NOACs及阿司匹林的肥胖/病态肥胖患者对比正常/超重患者的总VTE率[OR＝1.28，95%CI（0.68，2.40），$P$＝0.45]、症状性VTE及全因死亡率[OR＝1.26，95%CI（0.81，1.95），$P$＝0.30]和主要出血事件率[OR＝0.79，95%CI（0.58，1.08），$P$＝0.14]比较，差异均无统计学意义。**结论**　体质量对NOACs及阿司匹林预防髋膝关节置换术后VTE有效性和安全性的影响并不显著，支持超重、肥胖患者接受NOACs或阿司匹林预防VTE。

**关键词**　体质量；关节置换术；静脉血栓栓塞；新型口服抗凝药；阿司匹林；Meta分析

## Effects of body weight on the efficacy and safety of oral anticoagulants for the prevention of VTE after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis

YUAN Yao, LI Xinyu, SHAN Xuefeng, QIU Feng (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To systematically review the effects of body weight on the efficacy and safety of novel oral anticoagulants (NOACs) or aspirin for the prevention of venous thromboembolism (VTE) after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty (hereinafter referred to as "hip and knee arthroplasty"). **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase and Cochrane library, randomized controlled trial (RCT) and non-RCT about the effectiveness and/or safety of NOACs, aspirin and low-molecular heparin by subgrouping according to body weight or body weight index [BMI 18.5-＜25 kg/m² as normal body mass, BMI 25-30 kg/m² as overweight, and BMI＞30 kg/m² as obesity (of them, BMI＞40 kg/m² as morbid obesity)] were collected from the inception to June 30, 2022. After literature screening and data extraction, the quality of RCT was evaluated with bias risk assessment tool RoB 2.0 recommended by Cochrane system evaluator manual. The Newcastle-Ottawa scale was used to evaluate the quality of non-RCT. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 6 literatures, containing 3 series of RCT pooled studies and 3 non-RCTs were included. The results of meta-analysis showed that among different BMI subgroups, there was no statistical significance in reducing major VTE and VTE-related mortality of patients with normal body mass patients [OR＝0.63, 95%CI (0.26, 1.51), $P$＝0.30], overweight patients [OR＝0.48, 95%CI (0.22, 1.04), $P$＝0.06] and obese patients [OR＝0.70, 95%CI (0.40, 1.25), $P$＝0.23] by NOACs, compared with enoxaparin. The safety of NOACs was comparable to that of enoxaparin in different BMI subgroups in terms of the incidence of major bleeding events and major+clinically relevant non-major bleeding events ($P$＞0.05). There was no statistical significance in the incidences of total VTE [OR＝1.28, 95%CI (0.68, 2.40), $P$＝0.45], symptomatic VTE and all-cause mortality [OR＝1.26, 95%CI (0.81, 1.95), $P$＝0.30] and major bleeding [OR＝0.79, 95%CI (0.58, 1.08), $P$＝0.14] in obese/morbidly obese patients using NOACs and aspirin,

Δ **基金项目** 重庆市药品、医疗器械、化妆品安全专项监测项目（No.渝食药监〔2018〕60号）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：抗凝药物、药物重整。E-mail：1159227086@qq.com

＃**通信作者** 主任药师，博士。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：923189400@qq.com

compared with normal/overweight patients. **CONCLUSIONS** The impact of body weight on the efficacy and safety of NOACs and aspirin for the prevention of VTE after hip and knee arthroplasty is not significant, and this study supports that overweight and obese patients receive NOACs or aspirin for VTE prevention.

**KEYWORDS** body weight; arthroplasty; venous thromboembolism; novel oral anticoagulants; aspirin; meta-analysis

全髋关节置换术、全膝关节置换术（以下统称“髋膝关节置换术”）均属于骨科大手术。术后最常见的并发症为静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE），包括深静脉血栓和肺动脉栓塞。VTE的预防包括物理预防和药物预防。当前指南推荐使用的抗凝药物中，口服类包括阿司匹林（aspirin）、华法林（warfarin）、新型口服抗凝药[novel oral anticoagulants（NOACs），如利伐沙班（rivaroxaban）、阿哌沙班（apixaban）、达比加群酯（dabigatran）]，注射类包括肝素、低分子肝素[low-molecular-weight heparin，如依诺肝素（enoxaparin）]、磺达肝癸钠（fondaparinux sodium）[1－2]。其中，NOACs因具有稳定的用药依从性、安全性、有效性而受到临床医师和患者的青睐，然而国际血栓与止血协会并不推荐其用于体质量指数（body mass index，BMI）＞40 kg/m$^2$或体质量＞120 kg的患者，原因是缺乏足够的临床证据支持[3]。

肥胖是威胁人类健康不可忽视的因素，预计到2025年肥胖将波及全球18%的男性及21%的女性[4－5]。以往的Meta分析结果显示，非瓣膜性房颤患者服用直接口服抗凝药（direct-acting oral anticoagulants，DOACs）的疗效受体质量的影响；与华法林相比，DOACs在低体质量和超重患者中的有效性、安全性更具优势[6]。研究显示，BMI＞25 kg/m$^2$是利伐沙班或达比加群酯治疗非瓣膜性房颤时血栓形成的独立预测因素[7]。髋膝关节置换术后VTE预防作为DOACs另一个广泛的适应证，同样应考虑患者体质量的影响。一项大型数据库研究表明，超重或肥胖与首次髋膝关节置换术后发生肺动脉栓塞的风险增加有关[8]。有研究发现，髋膝关节置换术后服用利伐沙班的有效性和安全性受患者性别和体质量的影响[9]；也有研究显示，体质量对NOACs的有效性、安全性无影响[10]。可见髋膝关节置换术后预防性使用NOACs的有效性和安全性是否受到体质量的影响尚存在争议。阿司匹林是血小板聚集抑制剂，由于用药目的与NOACs一致，本研究将其纳入与NOACs一起讨论。基于此，本研究采用Meta分析的方法系统评价了体质量对抗凝药物用于髋膝关节置换术后预防VTE有效性和安全性的影响，旨在为合理用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

研究对象为接受髋膝关节置换术，且术后接受抗凝药物预防VTE的成年患者。本研究根据Cochrane手册和2020版PRISMA声明[11]来报告系统评价的结果，且无需伦理批准。本项Meta分析已经在PROSPERO网站登记，登记号：CRD42022335450。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：根据体质量或BMI分组，并比较NOACs、阿司匹林和低分子肝素（对照）在不同亚组间有效性或安全性的研究，包括随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）和非RCT研究。BMI分组：BMI 18.5～＜25 kg/m$^2$为正常体质量，BMI 25～30 kg/m$^2$为超重，BMI＞30 kg/m$^2$为肥胖（其中BMI＞40 kg/m$^2$为病态肥胖）。本研究的排除标准为：（1）年龄＜18岁、妊娠期、哺乳期患者；（2）重复文献；（3）全文无法获取的文献；（4）非英文文献；（5）无法进行数据提取或转换的文献。

### 1.3 结局指标

有效性结局指标包括：总VTE率、主要VTE及VTE相关死亡率、症状性VTE及全因死亡率。安全性结局指标包括：主要出血事件率、主要+临床相关非主要出血事件率、总出血事件率。

### 1.4 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane library，检索时间为建库起至2022年6月30日。关键词包括“total hip arthroplasty”“total knee arthroplasty”“novel oral anticoagulants（如rivaroxaban、apixaban、dabigatran）”“aspirin”“low-molecular weight heparin（如enoxaparin）”“weight”“BMI”。此外，对将要纳入的文献在Web of Science进行二次检索，追溯相关的引文，以获取增加的文献。

### 1.5 文献筛选与资料提取

将数据库检索结果导入Endnote软件进行筛选，先由软件粗略筛除重复文献，再由2名研究人员独立进行文献题目和摘要的筛选，最后进行全文阅读决定最终纳入的文献。文献筛选结果若出现分歧由2名研究人员协商达成一致意见，或者由第3人裁定。资料提取包括：（1）纳入研究的基本信息，如发表年份、作者、发表期刊、研究设计等；（2）研究对象的基线特征、手术类型、干预措施；（3）偏倚风险评价过程所需关键内容；（4）所关注的结局指标报告的类型、判定方法及结果。若有必要，将通过邮件联系纳入原始文献的通信作者以获取无法直接提取但对本研究非常重要的数据。

### 1.6 纳入研究的质量评价

由2名研究人员独立进行评价，并交叉核对结果，若有分歧，通过协商或咨询第3人达成一致意见。采用Cochrane系统评价员手册推荐的最新版RCT偏倚风险

评估工具RoB 2.0[12]评估RCT研究的质量，采用纽卡斯尔-渥太华量表（the Newcastle-Ottawa scale，NOS）[13]评估非RCT研究的质量。

### 1.7 统计学分析

使用RevMan 5.4软件进行Meta分析。由于本次Meta分析所关注的结局指标均为二分类变量，故采用比值比（odds ratio，OR）及其95%置信区间（95%CI），95%CI范围内不包含1认为差异具有统计学意义。采用$\chi^2$检验对纳入研究的异质性进行分析，并结合$I^2$统计量判断异质性大小：若$P<0.05$或$I^2>50\%$提示纳入研究间存在统计学异质性，采用随机效应模型进行Meta分析，否则采用固定效应模型。通过逐个剔除纳入数据合成的研究来进行敏感性分析，以评价Meta分析结果的稳定性并确定异质性来源。检验水准$\alpha=0.05$。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果与纳入文献基本特征

本研究共检索到2 120篇相关文献，经逐层筛选，最终纳入6篇文献[14—19]，包括3项系列RCT汇总研究[14,16,19][Eriksson等[14]报告了3项RCT（RE-MODEL[20]、RE-NOVATE[21]、RE-NOVATE Ⅱ[22]）；Pineo等[16]报告了2项RCT（ADVANCE-2[23]、ADVANCE-3[24]）；Turpie等[19]报告了4项RCT（RECORD1[25]、RECORD2[26]、RECORD3[27]、RECORD4）[28]]和3项非RCT研究[15,17—18]。缺失的数据从文献补充文件或早期的文章中收集[29]。文献筛选流程见图1，纳入文献的基本特征见表1。

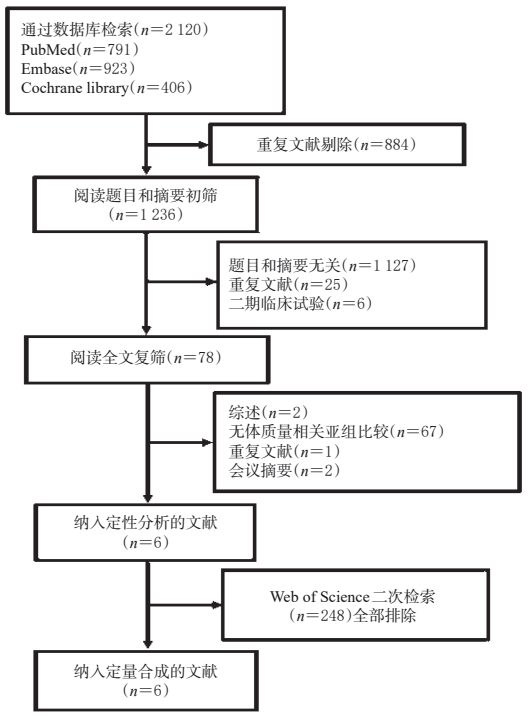



**图1 文献筛选流程图**

### 2.2 纳入文献的质量评价结果

RCT研究的RoB 2.0工具评估结果显示，仅RECORD3为有一定风险，其余RCT研究均为低风险（图2）。非RCT研究的NOS评估结果显示，Krauss等[15]研究的NOS评分为8分，Rosencher等[17]研究为6分，Tang等[18]研究为6分。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 NOACs与依诺肝素在不同BMI亚组的有效性 2篇文献报道了不同BMI亚组下NOACs与依诺肝素的主要VTE及VTE相关死亡率[14,16]。Meta分析结果显示，在不同BMI亚组中，NOACs在降低主要VTE及VTE相关死亡率方面与依诺肝素比较，差异均无统计学意义：正常体质量[OR=0.63，95%CI（0.26，1.51），$P=0.30$]、超重[OR=0.48，95%CI（0.22，1.04），$P=0.06$]、肥胖[OR=0.70，95%CI（0.40，1.25），$P=0.23$]；不按BMI进行亚组分析时，Meta分析结果显示，NOACs可显著降低主要VTE及VTE相关死亡率[OR=0.60，95%CI（0.43，0.83），$P=0.002$]。结果见图3。

2.3.2 NOACs与依诺肝素在不同BMI亚组的安全性 3篇文献报道了不同BMI亚组下NOACs与依诺肝素的主要出血事件率、主要+临床相关非主要出血事件率[14,16,19]，其中2篇文献[14,16]报道了不同BMI亚组下的主要出血事件率，3篇文献[14,16,19]报道了不同BMI亚组下的主要+临床相关非主要出血事件率。Meta分析结果显示，在不同BMI亚组中，NOACs与依诺肝素的主要出血事件率、主要+临床相关非主要出血事件率比较，差异均无统计意义（$P>0.05$）；不按BMI进行亚组分析时，Meta分析结果显示，NOACs与依诺肝素的主要出血事件率、主要+临床相关非主要出血事件率比较，差异仍无统计学意义（$P>0.05$）（图略）。

2.3.3 NOACs及阿司匹林在正常/超重对比肥胖/病态肥胖患者中的有效性和安全性 6篇文献报道了正常/超重对比肥胖/病态肥胖患者的总VTE率[14—19]。Meta分析结果显示，接受NOACs治疗的肥胖/病态肥胖患者与

**表1 纳入文献的基本特征**

| 第一作者及发表年份 | 研究设计类型 | 试验组 | 对照组 | 有效性结局 | 安全性结局 |
|---|---|---|---|---|---|
| Eriksson 2012[14] | RCT汇总、RE-MODEL、RE-NOVATE、RE-NOVATE Ⅱ | 达比加群酯（$n$=2 835） | 依诺肝素（$n$=2 851） | 主要VTE及VTE相关死亡率 | 主要出血事件率、主要+临床相关非主要出血事件率、总出血事件率 |
| Krauss 2019[15] | 病例对照研究 | 利伐沙班（$n$=1 241） | 无 | 总VTE率 | 主要出血事件率 |
| Pineo 2013[16] | RCT汇总、ADVANCE-2、ADVANCE-3 | 阿哌沙班（$n$=4 236） | 依诺肝素（$n$=4 228） | 总VTE率、主要VTE及VTE相关死亡率 | 主要出血事件率、主要+临床相关非主要出血事件率 |
| Rosencher 2016[17] | 队列研究 | 达比加群酯（$n$=5 292） | 无 | 症状性VTE及全因死亡率 | 主要出血事件率 |
| Tang 2021[18] | 病例对照研究 | 阿司匹林（$n$=1 578） | 无 | 总VTE率 | 总出血事件率 |
| Turpie 2011[19] | RCT汇总、RECORD 1、RECORD 2、RECORD 3、RECORD 4 | 利伐沙班（$n$=6 183） | 依诺肝素（$n$=6 200） | 症状性VTE及全因死亡率 | 主要+临床相关非主要出血事件率 |




**图2　RCT研究偏倚风险评估结果**

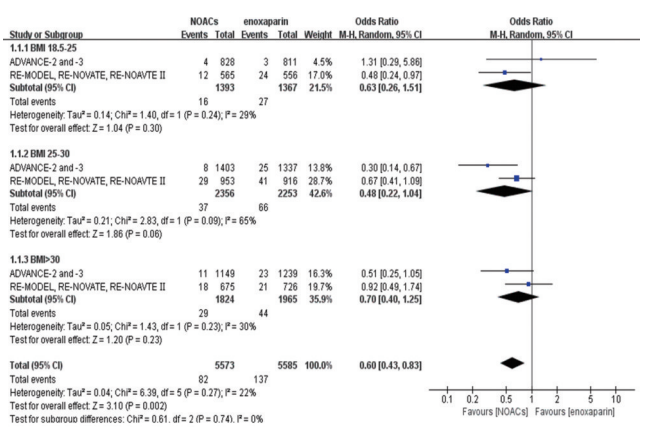



**图3　NOACs与依诺肝素在不同BMI亚组的主要VTE及VTE相关死亡率的森林图**

正常/超重患者的总VTE率[OR=1.28，95%CI（0.68，2.40），$P$=0.45]、症状性VTE及全因死亡率[OR=1.26，95%CI（0.81，1.95），$P$=0.30]比较，差异均无统计学意义。与正常/超重患者（115/8 447）比较，肥胖/病态肥胖患者（68/5 036）的主要出血事件率更低，但差异无统计学意义[OR=0.79，95%CI（0.58，1.08），$P$=0.14]，结果见图4～图6；总出血事件率在2类人群中差异无统计学意义（$P$>0.05）（图略）。

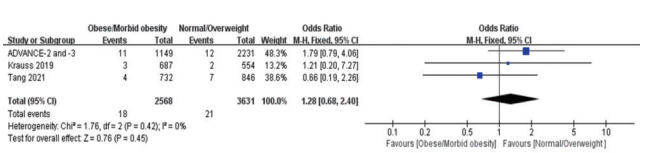



**图4　正常/超重对比肥胖/病态肥胖患者的总VTE率森林图**

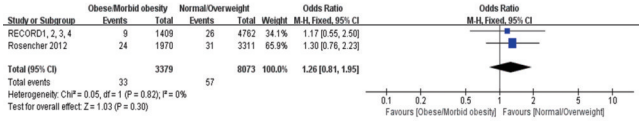



**图5　正常/超重对比肥胖/病态肥胖患者症状性VTE及全因死亡率森林图**

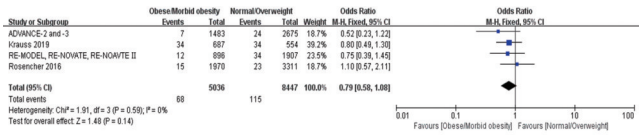



**图6　正常/超重对比肥胖/病态肥胖患者主要出血事件率森林图**

### 2.4　敏感性分析

逐个剔除各结局指标下纳入数据合成的研究后，观察最终结果是否稳定。由于一些结局指标纳入数据合成的文献仅2篇，如主要VTE及VTE相关死亡率，故无法进行敏感性分析。值得一提的是，对于正常体质量的患者，达比加群酯有效性优于依诺肝素[OR=0.48，95%CI（0.24，0.97），$P$=0.04][14]。对于超重的患者，阿哌沙班的有效性优于依诺肝素[OR=0.30，95%CI（0.14，0.67），$P$=0.003][16]。其他结局指标敏感性分析结果未发生方向性改变，提示本研究所得结果稳定。

## 3　讨论

NOACs及阿司匹林被广泛用于髋膝关节置换术后VTE的预防。然而，体质量会影响非瓣膜性房颤患者服用DOACs的有效性及安全性，而对于接受髋膝关节置换术的患者，体质量对NOACs的影响尚存争议。本次Meta分析结果显示：（1）对于正常体质量、超重及肥胖患者，NOACs与依诺肝素相比，具有相近的有效性与安全性。（2）接受NOACs及阿司匹林的患者，肥胖/病态肥胖与正常/超重患者在总VTE率、症状性VTE及全因死亡率、主要出血事件发生率方面无显著差异。

国内外均有对比髋膝置换术后不同抗凝药物预防VTE有效性与安全性的Meta分析研究，在不考虑体质量分组情况下，NOACs的有效性与安全性不劣于甚至优于依诺肝素[30—31]。在本研究中，不按BMI进行亚组分析时，NOACs在主要VTE及VTE相关死亡率方面优于依诺肝素的[OR=0.60，95%CI（0.43，0.83），$P$=0.002]，而在不同体质量亚组内的优势却不显著。安全性方面，无论是否考虑体质量因素，NOACs的安全性均与依诺肝素相近。有部分研究发现，NOACs在极端体质量下治疗VTE的疗效优于非NOACs[32—33]。本研究的结果支持国际血栓与止血学会2021年更新的推荐——利伐沙班和阿哌沙班用于髋膝关节置换术后VTE一级预防时，不需要考虑体质量和BMI的影响[34]。

在本研究中，NOACs及阿司匹林在肥胖/病态肥胖和正常/超重患者中的有效性和安全性均相当。Aloi等[35]研究发现，NOACs治疗VTE时，病态肥胖患者并没

有更高的VTE复发风险，与本研究的结果相似。相反，Halbur等[36]研究认为，基于体质量调整阿司匹林剂量可进一步减少关节置换术后的VTE发生率。值得一提的是，现有的数据提示利伐沙班相较于其他口服抗凝药物，根据体质量调整需求可能更少[37]。

本研究存在的局限性为：(1)纳入研究不完全是RCT。NOACs及阿司匹林在进行临床试验时，为了保证组间的可比性，由于体质量并非确切的影响因素，常常会进行平衡分配。所以少有RCT关注不同体质量分组间疗效的差异，这也是导致纳入文献或RCT较少的主要原因。(2)体质量分类不够详细，缺失了低体质量、病态肥胖亚组。局限于作者的知识范围，尚未找到有详细研究NOACs或阿司匹林在低体质量患者中应用的研究。根据可获得的资料，达比加群酯在BMI 35～40 kg/m$^2$、BMI＞40 kg/m$^2$亚组中也表现出与依诺肝素相当的有效性与安全性[14]。由于结局事件很少，阿司匹林的研究中BMI＞35 kg/m$^2$的患者甚至无法满足充分的结局比较[18]。阿司匹林基于体质量与其他口服抗凝药物的比较也较少，最新的研究显示，针对病态肥胖患者，阿司匹林的有效性优于NOACs[38]。(3)纳入研究的药物包括NOACs(如利伐沙班、阿哌沙班、达比加群酯)和阿司匹林，研究结果无法外推至未纳入的其他NOACs如依度沙班。根据NOACs的有效性、安全性综合排名[39]，利伐沙班、阿哌沙班、达比加群酯可作为代表药物推荐用于预防VTE，所以本研究所覆盖的药物符合临床实际需要。

综上所述，体质量对NOACs及阿司匹林预防髋膝关节置换术后VTE有效性和安全性的影响并不显著。本研究支持超重、肥胖患者在髋膝关节置换术后接受NOACs或阿司匹林预防VTE。

## 参考文献


[1] MATHARU G S, KUNUTSOR S K, JUDGE A, et al. Clinical effectiveness and safety of aspirin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(3): 376-384.

[2] 邱贵兴. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J/OL]. 中华关节外科杂志(电子版), 2009, 3(3): 380-383 [2022-09-10]. https://kns.cnki.net/kns8/defaultresult/index.

[3] MARTIN K, BEYER-WESTENDORF J, DAVIDSON B L, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(6): 1308-1313.

[4] AFSHIN A, REITSMA M B, MURRAY C J L. Health effects of overweight and obesity in 195 countries[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1496-1497.

[5] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1 698 population-based measurement studies with 19·2 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1377-1396.

[6] MALIK A H, YANDRAPALLI S, SHETTY S, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. Europace, 2020, 22(3): 361-367.

[7] LI X Y, ZUO C C, JI Q Y, et al. Body mass index influence on the clinical outcomes for nonvalvular atrial fibrillation patients admitted to a hospital treated with direct oral anticoagulants: a retrospective cohort study[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1931-1943.

[8] MALTENFORT M. CORR insights®: is obesity associated with increased risk of deep vein thrombosis or pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty? A large database study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2019, 477(3): 533-535.

[9] BUCK M M, HADDON A M, PANECCASIO A, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban and apixaban in patients with increased body mass: a systematic review [J]. Clin Drug Investigat, 2021, 41(4): 353-369.

[10] RICHARDSON S S, SCHAIRER W W, SCULCO P K, et al. Comparison of pharmacologic prophylaxis in prevention of venous thromboembolism following total knee arthroplasty[J]. Knee, 2019, 26(2): 451-458.

[11] PAGE M J, MCKENZIE J E, BOSSUYT P M, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. J Clin Epidemiol, 2021, 134: 178-189.

[12] STERNE J A C, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2019, 366: l4898.

[13] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[14] ERIKSSON B I, DAHL O E, FEURING M, et al. Dabigatran is effective with a favourable safety profile in normal and overweight patients undergoing major orthopaedic surgery: a pooled analysis[J]. Thromb Res, 2012, 130(5): 818-820.

[15] KRAUSS E S, CRONIN M, DENGLER N, et al. The effect of BMI and gender on bleeding events when rivaroxaban is administered for thromboprophylaxis following total hip and total knee arthroplasty[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(2): 180-186.

[16] PINEO G F, GALLUS A S, RASKOB G E, et al. Apixaban after hip or knee arthroplasty versus enoxaparin: efficacy and safety in key clinical subgroups[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(3): 444-451.

[17] ROSENCHER N, SAMAMA C M, FEURING M, et al. Dabigatran etexilate for thromboprophylaxis in over 5 000 hip or knee replacement patients in a real-world clinical

setting[J]. Thromb J,2016,14:8.
[18] TANG A,SICAT C S,SINGH V,et al. Aspirin use for venous thromboembolism prevention is safe and effective in overweight and obese patients undergoing revision total hip and knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2021, 36(7S):S337-S344.
[19] TURPIE A G G,LASSEN M R,ERIKSSON B I,et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies [J]. Thromb Haemost,2011,105(3):444-453.
[20] ERIKSSON B I, DAHL O E, ROSENCHER N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2007,370(9591):949-956.
[21] ERIKSSON B I,DAHL O E,ROSENCHER N,et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement:the RE-MODEL randomized trial[J]. J Thromb Haemost,2007,5(11):2178-2185.
[22] ERIKSSON B I,BORRIS L C,FRIEDMAN R J,et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. N Engl J Med,2008,358(26): 2765-2775.
[23] KAKKAR A K, BRENNER B, DAHL O E, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet,2008,372(9632):31-39.
[24] LASSEN M R,AGENO W,BORRIS L C,et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty[J]. N Engl J Med,2008,358(26):2776-2786.
[25] TURPIE A G,LASSEN M R,DAVIDSON B L,et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4):a randomised trial[J]. Lancet,2009,373(9676):1673-1680.
[26] LASSEN M R,GALLUS A,RASKOB G E,et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement[J]. N Engl J Med,2010,363(26):2487-2498.
[27] LASSEN M R,RASKOB G E,GALLUS A,et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2):a randomised double-blind trial[J]. Lancet,2010,375(9717):807-815.
[28] ERIKSSON B I,DAHL O E,HUO M H,et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE Ⅱ*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial[J]. Thromb Haemost,2011,105(4):721-729.
[29] ROSENCHER N, FROSTICK S, FEURING M, et al. Real-world study of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis in over 5 000 hip or knee replacement patients: favourable safety profile in subgroups with different BMI, renal function and age[J]. Blood,2012,120(21):1160.
[30] YI Y H,GONG S,GONG T L,et al. New oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in total hip and knee arthroplasty:a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol,2021,12:775126.
[31] 凌涛,徐瑞娟,王斌,等. 新型口服抗凝剂用于关节置换术后有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2020,20(9):1038-1044.
[32] COHEN A T, PAN S, BYON W, et al. Efficacy, safety, and exposure of apixaban in patients with high body weight or obesity and venous thromboembolism:insights from AMPLIFY[J]. Adv Ther,2021,38(6):3003-3018.
[33] NOVAK A R, SHAKOWSKI C, TRUJILLO T C, et al. Evaluation of safety and efficacy outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in normal and extreme body weights for the treatment of atrial fibrillation or venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis,2022, 54(2):276-286.
[34] MARTIN K A, BEYER-WESTENDORF J, DAVIDSON B L, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation [J]. J Thromb Haemost,2021,19(8):1874-1882.
[35] ALOI K G, FIERRO J J, STEIN B J, et al. Investigation of direct-acting oral anticoagulants and the incidence of venous thromboembolism in patients weighing ≥120 kg compared to patients weighing <120 kg[J]. J Pharm Pract,2021,34(1):64-69.
[36] HALBUR C R,GULBRANDSEN T R,WEST C R,et al. Weight-based aspirin dosing may further reduce the incidence of venous thromboembolism following primary total joint arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2021, 36(12): 3986-3992.
[37] ROCCA B, FOX K A A, AJJAN R A, et al. Antithrombotic therapy and body mass:an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis[J]. Eur Heart J, 2018,39(19):1672-1686f.
[38] HUMPHREY T J, O'BRIEN T D, MELNIC C M, et al. Morbidly obese patients undergoing primary total joint arthroplasty may experience higher rates of venous thromboembolism when prescribed direct oral anticoagulants vs aspirin [J]. J Arthroplasty,2022,37(6):1189-1197.
[39] LEWIS S,GLEN J,DAWOUD D,et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement:a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet Haematol,2019,6(10): e530-e539.

(收稿日期:2022-07-28 修回日期:2022-10-09)
(编辑:舒安琴)