

2015—2018 年浙江省 12 家医院肿瘤患者抗凝药物的使用情况分析

方琦璐, 曹莹莹, 毛世尧, 辛文秀, 杨迪虹, 戚雅君*

中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院) 中国科学院肿瘤与基础医学研究所 药剂科, 浙江 杭州 310022

摘要: **目的** 分析 2015—2018 年浙江省 12 家医院肿瘤患者抗凝药物的使用现状及其用药特点和趋势。**方法** 对 2015—2018 年浙江省 12 家医院肿瘤患者使用的抗凝药物的用药金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)及排序比(B/A)等情况进行统计分析。**结果** 2015—2018 年肿瘤患者抗凝药物的用药总金额呈上升趋势, 2018 年比 2015 年上涨 2 倍左右; 其中肝素类抗凝药的 DDDs 和 DDC 排名较前, 肝素钠类 B/A 大于或接近于 1, 肝素钙类 B/A 小于 1; 新型口服抗凝药利伐沙班片、阿哌沙班片和达比加群酯胶囊的 DDDs 逐年上涨, 但排名仍较后, 且 DDC 较高, B/A 接近于 1; 纤溶药的 DDDs 轻微上升, 但 DDC 较为稳定, B/A 小于 1; 华法林的 DDDs 稳定, DDC 低廉, B/A 大于 1。**结论** 2015—2018 年浙江省 12 家医院肿瘤患者抗凝药物的使用基本合理, 基本无滥用情况。

关键词: 抗凝药物; 肿瘤; 用药金额; 用药频度; 限定日费用; 排序比

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)10-2079-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.031

Application analysis of anticoagulants used for cancer in 12 Hospitals of Zhejiang Province from 2015 to 2018

FANG Qi-lu, CAO Ying-ying, MAO Shi-yao, XIN Wen-xiu, YANG Di-hong, QI Ya-jun

Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Cancer and Basic Medicine (IBMC) of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China

Abstract: **Objective** To analysis the current situation and the characteristic and tendency of anticoagulants used in cancer patients in Zhejiang Province. **Methods** The prescriptions data of cancer patients in 12 hospitals of Zhejiang Province from 2015 to 2018 were statistically analyzed, including the consumption, frequency of drug use (DDDs), defined daily cost (DDC) and drug sequence ratio (B/A). **Results** The consumption of anticoagulants showed an overall increased trend in 2018 compared to 2015 and it increased about twice in 2018 as much as in 2015. DDDs and DDC of heparin anticoagulants ranked higher, and B/A of heparin sodium was larger or close to 1 while the heparin calcium is less than 1. DDDs of the new oral anticoagulants including rivaroxaban, apixaban and dabigatran increased year by year while the ranking were still lower, and DDC was higher, meanwhile B/A were close to 1. DDDs of fibrinolytic drugs slight increased while DDC were stable, and B/A was less than 1. Warfarin has a stable frequency, low daily cost, and B/A were ratio greater than 1. **Conclusions** The utilization of anticoagulants varieties used by cancer patients was generally reasonable in 12 hospitals of Zhejiang Province from 2015 to 2018, basically no abuse.

Key words: anticoagulants; cancer; drug consumption; frequency of drug use; defined daily cost; drug sequence ratio

静脉血栓栓塞症是指在深静脉血管腔内血液异常凝聚造成的堵塞, 而导致血液在静脉血管中的回流受阻。静脉血栓栓塞症是恶性肿瘤患者常见的并发症, 是仅次于恶性肿瘤本身引起患者死亡的主要因素^[1]。恶性肿瘤患者血液处于高凝状态, 在手术、化疗等因素作用下常并发静脉血栓栓塞症, 发生

率可达 45%^[2-3]。当恶性肿瘤患者并发静脉血栓栓塞症时, 不仅增加治疗难度, 还严重威胁患者的生存质量和生存期。因此, 预防和治疗肿瘤患者的静脉血栓栓塞症尤为重要。目前肿瘤患者相关静脉血栓栓塞症的防治主要是以抗凝为主, 已经有研究指出接受抗凝药物治疗的肿瘤患者, 其存活率明显高于

收稿日期: 2020-06-02

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LQ15H020001)

作者简介: 方琦璐, 女, 研究方向为药物分析、药物经济学。E-mail: fangql@zjcc.org.cn

*通信作者 戚雅君(1983—), 女, 研究方向为医院药学、药物分析等。E-mail: aya.f.z@163.com

接受安慰剂治疗的患者^[4]。本研究对浙江地区恶性肿瘤患者使用抗凝药物的情况进行调查分析,包括肝素类、华法林、溶栓药及抑制纤维蛋白形成的新型口服抗凝药等,并探讨其临床应用特点和用药趋势,为肿瘤患者更合理应用抗凝药物提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

抽取浙江省 12 家医院〔三级甲等综合性医院 9 所(浙江大学医学院附属第一医院、浙江大学医学院附属第二医院、浙江省人民医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、杭州市红十字会医院、杭州市萧山区第一人民医院、杭州市余杭区第一人民医院、浙江省中医院、浙江医院)、三级甲等专科医院 1 所(浙江省肿瘤医院)、二级甲等综合性医院 2 所(建德市第一人民医院、杭州市临安区人民医院)〕信息系统(HIS)2015—2018 年使用抗凝药物(深静脉抗凝药)的肿瘤患者的用药数据,包括处方编号、科室名称、药品通用名及商品名、药品规格、给药途径、数量、金额、药物用法、患者性别及年龄等。根据《医院处方分析》的项目规定抽取医嘱:按季度抽取,每个季度随机从工作日中抽取 2 组(周一至周五)共 10 d 定为抽样日期,每年共抽取 40 d。

采用 Microsoft Excel 2016 对所有资料进行分类、计算、排序及统计分析。

1.2 统计方法

采用 WHO 推荐的限定日剂量(DDD)分析方法,参考《中国药典》2015 年版^[5]、《新编药理学》(第 17 版)^[6]以及药品说明书用法用量综合确定各药品的 DDD 值,并计算其用药频度(DDDs)。DDDs=某段时间某药销售总量/该药的 DDD 值。DDDs 可用来衡量药物的使用频率,DDDs 值越大,说明该药使用频率越高。限定日费用(DDC)=销售总金额/该药的 DDDs 值,DDC 可作为药品经济费用方面的指标,反映患者使用该药的平均日费用。排序比(B/A)=药品销售金额排序/DDDs 排序,B/A 可用来反映药品销售金额与用药次数的同步性,B/A 接近 1 说明该药品的用药金额与使用频率同步性较好;B/A<1 反映药品价格较高或使用频率较低;B/A>1 则反映药品价格较低或使用频率较高。

2 结果与分析

2.1 2015—2018 年抗凝药物的应用品种及销售金额

浙江省 12 家医院 2015—2018 年抽样医嘱中应用的抗凝药物共涉及 17 个品种(按通用名计,见表 1)。其中低分子量肝素钙注射液和依诺肝素钠注射

表 1 2015—2018 年肿瘤患者使用抗凝药物的用药种类、金额及排序

Table 1 Type, amount and the sort of anticoagulants used for cancer from 2015 to 2018

药品名称	2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	金额/万元	排序	金额/万元	排序	金额/万元	排序	金额/万元	排序
肝素钠注射液	7.494	1	8.332	3	7.517	5	11.186	4
那屈肝素钙注射液	7.325	2	14.395	1	22.758	2	19.683	3
依诺肝素钠注射液	5.990	3	8.217	4	30.139	1	39.748	1
低分子量肝素钠注射液	5.639	4	8.630	2	0.506	9	0.131	14
低分子量肝素钙注射液	3.847	5	4.213	5	20.571	3	29.232	2
利伐沙班片	2.896	6	4.008	6	12.600	4	11.076	5
注射用尿激酶	1.930	7	2.124	7	2.426	6	3.025	6
帕肝素钠注射液	0.985	8	0.697	8	0.385	11	0.667	10
达肝素钠注射液	0.543	9	0.633	9	0.995	7	1.096	8
华法林钠片	0.212	10	0.362	10	0.231	13	0.224	13
注射用纤溶酶	0.164	11	0.362	11	0.077	16	0.021	16
蚓激酶肠溶胶囊	0.121	12	0.181	13	0.127	14	0.107	15
磺达肝癸钠注射液	0.016	13	—	—	—	—	—	—
阿哌沙班片	—	—	—	—	0.112	15	0.507	12
达比加群酯胶囊	—	—	0.310	12	0.459	10	1.302	7
注射用阿替普酶	—	—	—	—	0.530	8	0.530	11
注射用比伐芦定	—	—	—	—	0.257	12	0.762	9

液用药金额明显上升,低分子量肝素钙注射液在 2015—2018 年排名从第 5 位到第 2 位,而依诺肝素钠注射液在 2017 和 2018 年均排名第 1 位。低分子量肝素钠注射液和注射用纤溶酶的用药金额显著下降,低分子量肝素钠注射液 2015 年排名第 4 位,2018 年排名第 14 位;注射用纤溶酶 2015、2016 年排名第 11 位,2017、2018 年排名第 16 位。此外,2016、2017 年开始使用新的抗凝药物包括达比加群酯胶囊、阿哌沙班片、注射用阿替普酶和注射用比伐芦定,用药金额排名均逐年上升(注射用阿替普酶例外)。而磺达肝癸钠自 2016 年后未再使用。其他抗凝药物在 2015—2018 年虽销售金额略有上升或下降,但排名较为稳定。

2.2 2015—2018 年抗凝药物的 DDDs 值和排序

2015—2018 年抗凝药物的 DDDs 值和排序(按通用名计),见表 2。2015—2018 年不同抗凝药物的

DDD 值变化不同,其中依诺肝素钠注射液、低分子量肝素钙注射液、利伐沙班和达比加群酯胶囊的 DDDs 和排序显著上升,依诺肝素钠注射液在 2017 和 2018 年均排名第 1 位,2018 年低分子量肝素钙注射液、利伐沙班和达比加群酯胶囊排名分别为第 3 位、第 5 位和第 8 位;低分子量肝素钠注射液和注射用纤溶酶显著下调,低分子量肝素钠注射液的 DDDs 值排名由第 2 位到第 10 位,注射用纤溶酶的 DDDs 值排名由第 12 位到第 15 位。肝素钠注射液 DDDs 值较为稳定,排名在第 1 位和第 2 位,那曲肝素钙注射液的 DDDs 值上升,但是排名稳定在第 3 位和第 4 位。注射用阿替普酶和注射用比伐芦定自 2017 年才开始使用,DDD 值和排名最低,其中注射用阿替普酶的 DDDs 小于 1。华法林钠片 DDDs 值 5 年来逐年下降,但排序不变。

表 2 2015—2018 年肿瘤患者使用抗凝药物的 DDDs 值和排序

Table 2 DDDs and the sort of anticoagulants used for cancer from 2015 to 2018

药品名称	2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序
肝素钠注射液	13 328.60	1	11 652.90	1	11 221.95	2	12 315.20	2
低分子量肝素钠注射液	3 748.11	2	6 523.89	2	361.12	8	87.78	10
依诺肝素钠注射液	2 346.00	3	3 664.00	4	15 348.00	1	20 690.00	1
那屈肝素钙注射液	2 096.04	4	4 376.93	3	6 829.02	3	6 034.92	4
华法林钠片	2 058.47	5	3 384.13	5	1 988.00	5	1 748.20	6
低分子量肝素钙注射液	1 077.51	6	1 265.96	6	6 191.72	4	8 818.60	3
帕肝素钠注射液	249.69	7	179.30	9	99.61	11	172.66	9
利伐沙班片	212.00	8	288.50	7	981.50	6	2 006.50	5
达肝素钠注射液	154.00	9	36.00	11	564.00	7	626.00	7
蚓激酶肠溶胶囊	133.00	10	207.67	8	151.00	9	12.89	13
注射用尿激酶	16.00	11	16.75	13	18.99	12	24.17	12
注射用纤溶酶	11.60	12	26.40	12	5.60	14	1.60	15
磺达肝癸钠注射液	1.00	13	—	—	—	—	—	—
阿哌沙班片	—	—	—	—	7.00	13	35.00	11
达比加群酯胶囊	—	—	66.00	10	101.20	10	287.10	8
注射用比伐芦定	—	—	—	—	1.00	15	3.00	14
注射用阿替普酶	—	—	—	—	0.50	16	0.50	16

2.3 2015—2018 年抗凝药物的 DDC 值和排序

2015—2018 年抗凝药物的 DDC 值(按通用名计),见表 3。2017—2018 年注射用阿替普酶排名第 1 位,DDC 值在 10 595 元左右;注射用比伐芦定排名第 2 位,DDC 值在 2 550 元左右;注射用尿激酶排名第 3 位,DDC 值在 1 260 元左

右。2015—2016 年注射用尿激酶排名第 1 位,注射用纤溶酶排名第 3 位,磺达肝癸钠注射液在 2016 年排名第 2 位,达肝素钠注射液在 2017 年排名第 2 位。2015—2018 年 DDC 值最低的是华法林钠片。2015—2018 年其他抗凝药物的 DDC 值和排名均较稳定。

表 3 2015—2018 年肿瘤患者使用抗凝药物的 DDC 值和排序
Table 3 DDC and the sort of anticoagulants used for cancer from 2015 to 2018

药品名称	2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	DDC/元	排序	DDC/元	排序	DDC/元	排序	DDC/元	排序
华法林钠片	1.03	13	1.07	13	1.16	16	1.28	16
肝素钠注射液	5.62	12	7.15	12	6.70	15	9.08	15
蚓激酶肠溶胶囊	9.07	11	8.71	11	8.40	14	82.71	6
低分子量肝素钠注射液	15.05	10	13.23	10	14.01	13	14.91	14
依诺肝素钠注射液	25.53	9	22.43	9	19.64	11	19.21	12
那屈肝素钙注射液	34.95	8	32.89	8	33.33	9	32.61	11
达肝素钠注射液	35.29	7	175.96	2	17.64	12	17.52	13
低分子量肝素钙注射液	35.71	6	33.28	7	33.22	10	33.15	10
帕肝素钠注射液	39.44	5	38.90	6	38.63	8	38.63	9
利伐沙班片	136.59	4	138.92	3	128.37	6	55.20	7
注射用纤溶酶	141.63	3	137.00	4	137.00	5	131.86	5
磺达肝癸钠注射液	160.50	2	—	—	—	—	—	—
注射用尿激酶	1 205.94	1	1 268.33	1	1 277.36	3	1 251.47	3
阿哌沙班片	—	—	—	—	159.56	4	144.76	4
达比加群酯胶囊	—	—	46.96	5	45.37	7	45.35	8
注射用比伐芦定	—	—	—	—	2 565.00	2	2 538.33	2
注射用阿替普酶	—	—	—	—	10 594.72	1	10 594.72	1

2.4 2015—2018 年抗凝药物的 B/A

2015—2018 年抗凝药物的 B/A (按通用名计), 见表 4。华法林钠片、肝素钠注射液的 B/A 较大, 约大于 2, 是使用频率较高的药物; 那屈肝素钙注射液、注射用尿激酶和注射用阿替普酶的 B/A 较小, 约小于 0.7, 反映屈肝素钙注射液使用频率较低, 注射用尿激酶和注射用阿替普酶价格较高的特点; 依诺肝素钠注射液的 B/A 为 1, 磺达肝癸钠注射液在使用期间的 B/A 也为 1, 用药金额和使用频率同步性好。2015—2018 年其他抗凝药物的 B/A 均接近于 1, 同步性较好。

3 讨论

恶性肿瘤患者是静脉血栓栓塞症的高危人群, 其 2 年累计静脉血栓栓塞症发病率为 0.6%~7.8%, 是非恶性肿瘤患者的 7 倍^[7]。研究发现肿瘤患者的高凝血液、基因突变和抗肿瘤治疗均与静脉血栓栓塞症的发生有关^[8-9]。目前药物治疗是防治肿瘤相关静脉血栓栓塞症的最主要手段, 临床上用于血栓抗凝治疗的抗凝血药有 4 类, 即维生素 K 拮抗药华法林、肝素及低分子量肝素、溶栓药、纤维蛋白抑制剂。笔者抽取并分析浙江省 12 家医院 2015—2018 年肿瘤患者抗凝药物的用药医嘱数据, 发现目前临床最常用于肿瘤抗凝治疗的药物共有 17 种 (按照

表 4 2015—2018 年肿瘤患者使用抗凝药物的 B/A
Table 4 B/A of anticoagulants used for cancer from 2015 to 2018

药品名称	B/A			
	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
华法林钠片	2.00	2.00	2.60	2.17
肝素钠注射液	1.00	3.00	2.5	2.00
低分子量肝素钙注射液	0.83	0.83	0.75	0.67
低分子量肝素钠注射液	2.00	1.00	1.13	1.40
那屈肝素钙注射液	0.50	0.33	0.67	0.75
依诺肝素钠注射液	1.00	1.00	1.00	1.00
达肝素钠注射液	1.00	0.82	1.00	1.14
帕肝素钠注射液	1.14	0.89	1.00	1.11
磺达肝癸钠注射液	1.00	—	—	—
阿哌沙班片	—	—	1.15	1.09
利伐沙班片	0.75	0.86	0.67	1.00
达比加群酯胶囊	—	1.20	1.00	0.88
注射用比伐芦定	—	—	0.80	0.64
注射用纤溶酶	0.92	0.92	1.14	1.07
注射用尿激酶	0.64	0.54	0.50	0.50
注射用阿替普酶	—	—	0.50	0.69
蚓激酶肠溶胶囊	1.20	1.63	1.56	1.15

通用名计) 包括阿哌沙班、达比加群酯、华法林、利伐沙班、阿替普酶、比伐芦定、达肝素、尿激酶、帕肝素、那曲肝素、依诺肝素、低分子肝素、肝素、蚓激酶、纤溶酶。

2015—2018 年销售金额最高的主要是肝素类。该类药物为间接凝血酶抑制药, 能与抗凝血酶结合抑制凝血过程, 具有起效迅速, 体内外均有抗凝作用的特点, 可防治急性血栓的形成, 是抗血栓的首选药物。华法林是使用最早的口服抗凝药, 抗凝效果明确, 但是由于其治疗窗窄、个体化差异大、需要频繁监测凝血功能等, 限制了临床应用, 在 2015—2018 年虽然销售金额略有上升, 但是其排名却逐年下降。新型口服抗凝药, 包括达比加群酯、阿哌沙班、利伐沙班, 在 2015—2018 年间销售金额和排名均逐年上升, 可能是由于其抗凝效果优良, 副作用少等特点。比伐芦定为合成的抗凝药, 是天然产生的水蛭素的类似物, 具有较强的抗凝作用, 2017 年开始使用, 用药金额也逐年上升。纤维蛋白溶解药有蚓激酶和纤溶酶、阿替普酶、尿激酶, 在 5 年间的用药金额略有下降, 可能是由于该类药物对形成已久并已机化的血栓难以发挥作用, 并且对纤维蛋白无特异性, 在溶栓的同时伴随有严重的出血^[10]。

DDDs 代表药物的使用频率。与用药金额一致, DDDs 排名较前的是肝素类, 其次是华法林, 这 2 类药物价格便宜, 因此用药频率较高。其中肝素钠注射液 5 年内 DDDs 值位于第 1 位、第 2 位, 原因可能是临床常用肝素钠注射液来进行封管, 维持静脉内注射装置(如留置针、导管)的管腔通畅。利伐沙班能选择性并可逆地抑制凝血因子 Xa 和凝血酶的原活性, 抑制凝血酶的产生和血栓形成。NCCN 指南推荐利伐沙班用于肿瘤患者相关静脉血栓栓塞症的防治从 2015 年的三线到 2018 年的一线, 其 DDDs 和排名逐年上升。达比加群酯能抑制凝血酶的活性, 且药物相互作用较少, 且不受食物、胃肠 pH 值的影响, 具有强大的抗凝作用。研究已经证实治疗急性静脉血栓栓塞时, 达比加群酯表现显著的有效性和安全性^[11]。从结果中可得出, 达比加群酯自开始在浙江省 12 家医院使用后, 其 DDDs 也是逐年上升, 但排名较稳定。阿哌沙班的抗凝机制同利伐沙班相似, 其 DDDs 逐年上升, 但是因其 2017 年开始使用, 所以排名较后。比伐芦定的 DDDs 虽逐年上升, 但排名最后, 其原因可能是定价较贵。纤维蛋白溶解药的 DDDs 逐年下降(尿激酶例外),

且 DDDs 排名均处于 10 以下, 可能是因其不良反应多。

DDC 反映患者使用该药的平均日费用。华法林和肝素类抗凝药定价较低, 因此 DDC 值较低。在 2015—2018 年华法林 DDC 最低, 约为 1 元, 肝素类 DDC 值在 15~40 元, 较为稳定, 其中肝素钠注射液的 DDC 值为 5~10 元。利伐沙班的 DDC 逐年下降, 其原因是利伐沙班进入医保后进行了价格调整, 从 2015 年 137 元下降至 2018 年 55.2 元。达比加群酯和阿哌沙班 DDC 值在使用期间内较为稳定, 可能是因其用药金额和用药频率均逐年稳定增长。比伐芦定定价较高, DDC 约 2 500 元。在 2015—2018 年纤维蛋白溶解药的 DDC 值较为稳定。

B/A 可用来反映药品销售金额与用药次数的同步性。华法林因其价格低, 使用频率高, 所以在 2015—2018 年的 B/A 均大于 2。肝素类也因价格低, 使用频率高, 其 B/A(那屈肝素钙注射液除外)均接近于 1。其中肝素钠的 B/A 大于 1, 可能与临床用肝素钠封管有关, 而那屈肝素钙 B/A 小于 1, 是因为其临床使用频率低。新型口服抗凝药物因其抗凝效果优良, 副作用少, 在临床使用频率较高, 因此 B/A 均接近于 1。比伐芦定价格昂贵, 约 2 500 元/天, 限制其使用频率, B/A 低于 0.8。阿替普酶的 B/A 小于 1, 阿替普酶因价格较高, 在溶栓中不作为第一选择, 使用较少。纤溶酶的 B/A 5 年来约等于 1 的区间, 同步性良好。蚓激酶因其半衰期短, 抗凝的同时不影响手术, 因此该药物使用频率较高, B/A 约大于 1.2。

综上所述, 2015—2018 年浙江省 12 家医院肿瘤患者抗凝药物使用趋于合理, 基本无滥用情况。低分子肝素类药物因高生物利用度、不良反应小等优势占主导地位。而与传统口服抗凝药物华法林相比, 新型口服抗凝药抗凝疗效更优、不良反应少、用药方案简单、无需常规监测凝血功能等优势, 并且随着医保政策的改进, 在临床的应用前景可观。并且随着临床对预防抗凝用药的逐步重视和加强, 纤维蛋白溶解药的使用逐渐减少。

参考文献

- [1] Schmaier A A, Paurush A, Umberto C. Venous thromboembolism and cancer [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(10): 89.
- [2] 刘泽鑫, 黄水传, 刘正军. 癌症相关静脉血栓栓塞症的研究进展 [J]. *中国血管外科杂志: 电子版*, 2019,

- 11(1): 77-80.
- [3] Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis [J]. *Blood*, 2017, 130(13): 1499-1506.
- [4] 崔林, 陈珏, 孙友红, 等. 抗凝治疗在恶性肿瘤前血栓状态中的应用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(3): 468-471.
- [5] 中国药典 [S]. 二部. 2015: 416-420.
- [6] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 525-532.
- [7] 王静, 张侠. 恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、发生机制及实验室检测 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(15): 2284-2287.
- [8] Ruf W, Rothmeier A S, Graf C. Targeting clotting proteins in cancer therapy-progress and challenges [J]. *Thromb Res*, 2016, 140(Suppl 1): S1-S7.
- [9] Vedovati M C, Giustozzi M, Becattini C. Venous thromboembolism and cancer: Current and future role of direct-acting oral anticoagulants [J]. *Thromb Res*, 2019, 177: 33-41.
- [10] Kruger P C, Eikelboom J W, Douketis J D, *et al.* Deep vein thrombosis: Update on diagnosis and management [J]. *Med J Australia*, 2019, 210(11): 516-524.
- [11] 赵纪春, 吴洲鹏, 郭强. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症治疗指南解读 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(4): 407-411.