

阿司匹林预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症的系统评价

郭 华¹, 付 强¹, 张俊清², 王 培¹, 任艳丽^{1*}

1. 郑州大学第三附属医院 药学部, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学第三附属医院 医务部, 河南 郑州 450052

摘要: 目的 系统评价阿司匹林预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症的有效性及安全性。方法 检索 PubMed, Embase 和 Cochrane 图书馆, 收集阿司匹林预防围手术期静脉血栓栓塞症的随机对照研究 (RCT) 及队列研究, 提取资料并评价质量后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 项 RCT 和 5 项回顾性队列研究。与空白对照组相比, 阿司匹林能降低术后深静脉血栓形成率[RR=0.69, 95%CI (0.54, 0.89), $P=0.004$]及肺栓塞发生率[RR=0.60, 95%CI (0.43, 0.84), $P=0.003$]。与低分子肝素 LMWH 相比, 阿司匹林的术后深静脉血栓形成率、肺栓塞发生率、血红蛋白下降量分别为[RR=1.06, 95%CI (0.96, 1.17), $P=0.22$], [RR=1.04, 95%CI (0.93, 1.18), $P=0.48$]以及[MD=-7.61, 95%CI (-11.73, -3.49), $P=0.0003$]。结论 与空白对照组相比, 阿司匹林能降低骨科大手术后静脉血栓栓塞症的发生率; 与 LMWH 相比, 在术后静脉血栓栓塞症发生率方面没有差异, 血红蛋白下降量低于 LMWH; 阿司匹林与空白对照、LMWH 的其他并发症比较没有差异。

关键词: 阿司匹林; 骨科手术; 静脉血栓栓塞症; 系统评价

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2017) 11-1645-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.025

Systematic review of aspirin for preventing venous thromboembolism after major orthopedic surgery

GUO Hua¹, FU Qiang¹, ZHANG Jun-qing², WANG Pei¹, REN Yan-li¹

1. Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Medical, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of aspirin for preventing venous thromboembolism (VTE) after major orthopedic surgery. **Methods** Retrieved from PubMed, Embase and Cochrane Library, randomized controlled trials (RCT) and cohort studies about aspirin used in major orthopedic surgery were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation. **Results** Totally seven RCTs and five cohort studies were included. Compared with control group, aspirin reduced the incidence of deep vein thrombosis (DVT) [RR=0.69, 95%CI(0.54, 0.89), $P=0.004$] and pulmonary embolism(PE) [RR = 0.60, 95%CI(0.43, 0.84), $P=0.003$]. Compared with low molecular weight heparin (LMWH), the incidence of DVT, PE and hemoglobin drop were [RR = 1.06, 95%CI(0.96, 1.17), $P=0.22$], [RR = 1.04, 95%CI(0.93, 1.18), $P=0.48$] and [MD = -7.61, 95%CI(-11.73, -3.49), $P=0.0003$] respectively in aspirin group. **Conclusions** Compared with control, aspirin could reduce VTE incidence after major orthopedic surgery. There were no significant differences in VTE incidence between aspirin and LMWH, but hemoglobin drop were lower in aspirin group. For other complications, there were no significant differences between aspirin and control/LMWH.

Key words: aspirin; orthopedic surgery; venous thromboembolism; systematic review

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是骨科大手术后的重要并发症之一, 包括深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 以及

肺动脉血栓栓塞 (pulmonary embolism, PE), 其中致死性肺栓塞是患者围手术期死亡的主要原因^[1]。有研究发现, 髋或膝关节置换术后, 若不采取预防

收稿日期: 2017-06-02

作者简介: 郭 华, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。Tel: (0371) 66903015 E-mail: guohuahua0421@163.com

*通信作者 任艳丽, 女, 主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0371) 66903150 E-mail: yanli535@163.com

措施, 40%~60%的患者会发生 DVT, 0.5%~2%的患者发生致死性肺栓塞^[2]。美国第九版《抗栓治疗及血栓预防循证临床指南》^[3]指出, 接受骨科大手术患者, 首选低分子肝素 (LMWH) 预防 VTE, 次选为阿司匹林。

阿司匹林为酸性非甾体药, 通过抑制血小板血栓素 A₂ 的生成而抑制血小板聚集, 预防全膝关节置换术后 DVT, 阿司匹林与利伐沙班无差异^[4]。但在我国, 由于阿司匹林缺乏有效的循证医学支持, 并不推荐单独用于骨科大手术后 VTE 的预防^[5]。前期查询中文科技期刊数据库, 未检索到有关中文论文发表, 因此本研究通过收集国内外英文文献, 采用 Meta 分析的方法, 评价阿司匹林预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症的有效性和安全性, 比较阿司匹林与 LMWH 的差异, 为临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed, Embase 和 Cochrane 图书馆, 检索时限均为从建库至 2017 年 3 月 8 日。检索词: deep venous thrombosis, venous thromboembolic prophylaxis, thromboprophylaxis, VTE prevention, VTE prophylaxis, aspirin, surgery, operation, perioperative, perioperation。

1.2 纳入标准

①研究类型: 随机对照研究 (RCT) 及队列研究, 限制语种为英文。②研究对象: 实施全髋关节置换术 (total hip arthroplasty, THA)、全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 以及髋部骨折手术 (hip fracture surgery, HFS) 的患者。③干预措施: 阿司匹林组: 围手术期口服阿司匹林 75 mg~1 200 mg/d; 试验组: 围手术期使用 LMWH, 品种和剂量不限; 对照组: 未使用任何药品预防。

1.3 排除标准

①综述及指南; ②试验分组与要求不符; ③相关结局指标或指标不全且与作者联系后仍无法获取数据; ④重复发表的论文; ⑤非英文文献。

1.4 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 位评价员独立提取资料, 并交叉核对, 如遇分歧, 则咨询第三方协助判断或通过查找研究文献后讨论解决。

RCT 根据 Cochrane 手册中偏倚风险评估工具^[6]进行评价, 评价内容包括: ①随机方法是否适当; ②是否做到分配隐藏; ③是否实施盲法; ④结果数

据是否完整; ⑤是否存在选择性报道偏倚; ⑥是否存在其他偏倚。

队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[7]评价, 量表包括研究人群选择 (4 个条目, 4 分)、组间可比性 (1 个条目, 2 分)、结果测量 (3 个条目, 3 分) 或暴露评价 (3 个条目, 3 分) 3 个部分, 共 8 个条目, 满分为 9 分, 评价后分数越高则说明研究质量越高。7 分及以上为高质量研究, 5~7 分为中等质量研究, 4 分及以下为低质量研究。

1.5 统计学处理与分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料用相对危险度 (RR) 为效应指标, 计量资料采用均数差 (MD) 为效应指标, 各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若各研究结果间无统计学异质性, 则采用固定效应模型进行分析; 若存在统计学异质性, 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行分析。针对明显的临床异质性, 采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理, 以评价异质性来源。文章潜在的发表性偏倚采用漏斗图分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果及方法学质量评价

初步检索共获得文献 310 篇, 其中 PubMed 159 篇、Embase 103 篇、Cochrane 图书馆 48 篇; 按照纳入与排除标准剔除重复和不相关文献 216 篇, 阅读题目和摘要后排除文献 46 篇, 阅读全文后排除文献 33 篇, 最终纳入 12 篇 (项) 研究^[8-19], 其中 7 项 RCT, 队列研究 5 项, 纳入研究的基本信息见表 1, 其中结局指标包括 6 各方面: ①DVT 发生率, ②PE 发生率, ③伤口并发症发生率, ④脑血管意外及胃肠道出血发生率, ⑤血红蛋白下降量。

7 个 RCT 的偏倚风险评价结果见表 2, 5 个队列研究根据 NOS 量表评价后, 得分均在 5~7 颗星, 均为中等质量研究。

2.2 阿司匹林与对照

2.2.1 DVT 发生率比较 共纳入 4 篇文献^[8-11], 由于手术方式不同, 共 5 个研究, 均为 RCT。阿司匹林组 DVT 发生率为 1.11% (98/8 815), 对照组 DVT 发生率为 1.63% (144/8 810)。异质性检验结果显示,

各研究之间不存在异质性差异 ($P=0.19$, $I^2=35\%$), ($0.54, 0.89$), $P<0.01$], 见表 2。

采用固定效应模型。Meta 分析显示, 阿司匹林组 2.2.2 PE 发生率比较 共纳入 2 篇文献^[8, 11], 3 个 DVT 发生率显著低于对照组 [RR=0.69, 95%CI 研究, 均为 RCT。阿司匹林组 PE 发生率为 0.62%

表 1 纳入研究的基本信息

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	手术种类	组别	n/例	年龄/岁	干预措施	结局指标
PEP trial ^[8]	THA、TKA、	对照	8 718	未描述	安慰剂	①②③
2000	HFS	试验	8 726		阿司匹林 160 mg/d	
Kim ^[9]	THA	对照	50	未描述	未用药	①③
1998		试验	50		阿司匹林 1.2 g/d	
McKenna ^[10]	TKA	对照	12	66	安慰剂	①
1980		试验	9	72	阿司匹林 325 mg, 3 次/d	①②
Alfaro ^[11]	THA	对照	30	61.99±7.17	no specific prophylaxis	
1986		试验	30	66.06±8.93	阿司匹林 0.125 g, 2 次/d	
Jiang ^[12]	TKA	对照	60	63.8±6.7	LMWH 5 000 u/d+rivaroxaban 10 mg/d	①③⑤
2014		试验	60	65.1±7.5	阿司匹林 100 mg/d	
Zou ^[13]	TKA	对照	112	65.7	LMWH 4 000 Axa IU/d	①③
2014		试验	110	62.7	阿司匹林 100 mg/d	
Tian ^[14]	THA、TKA	对照	140		dalteparin 5 000 u, 1 次/d	①②③④⑤
2007		试验	100	61.2±10.9	阿司匹林 150 mg, 1 次/d	
Jeong ^[15]	HFS	对照	238	79.9±7.7	enoxaparin 30 mg, 2 次/d	①②③④
2007		试验	125	81.7±7.7	阿司匹林 325 mg, 1 次/d	
Westrich ^[16]	TKA	对照	139	68.9±9.6	enoxaparin (40~60) mg/d	①
2006		试验	136	69.0±12.1	阿司匹林 325 mg, 2 次/d	
Radzak ^[17]	TKA	对照	179	70.80±9.70	enoxaparin 40 mg, 1 次/d	①②③⑤
2016		试验	198	69.09±9.78	阿司匹林 325 mg, 2 次/d	
Jameson ^[18]	THA	对照	85 642	未描述	LMWH	①②④
2011		试验	22 942		阿司匹林	
Jameson ^[19]	TKA	对照	120 639	未描述	LMWH	①②④
2012		试验	36 159		阿司匹林	

表 2 纳入研究的质量评价

Table 2 The quality evaluation of the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		退出或失访	选择性报告 研究结果	其他偏倚 来源
			患者与研究	结局测量者			
PEP trial(2000) ^[8]	不清楚	不清楚	双盲	不清楚	失访	无	不清楚
Kim(1998) ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚
McKenna(1980) ^[10]	随机数字表	不清楚	单盲	不清楚	完整	无	不清楚
Alfaro(1986) ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚
Jiang(2014) ^[12]	随机数字表	不清楚	非盲法	不清楚	完整	无	不清楚
Zou(2014) ^[13]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚
Westrich(2006) ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	失访	无	不清楚

(54/8 756), 对照组 PE 发生率为 1.03% (90/8 748)。固定效应模型显示阿司匹林组 PE 发生率显著低于对照组, 见表 3。

2.2.3 伤口并发症比较 共纳入 2 篇文献^[8-9], 3 个研究均为 RCT。阿司匹林组的发生率为 1.26% (111/8 776), 对照组的为 1.19% (104/8 768)。结果显示两组伤口并发症发生率比较无显著差异, 见表 4。

2.3 阿司匹林与低分子肝素

2.3.1 DVT 发生率比较 共纳入 8 篇文献^[12-19], 由

于术后观察时间不同, 共 9 个研究, 4 个 RCT、5 个队列研究。阿司匹林组 DVT 的发生率为 0.89% (534/59 915), LMWH 组的为 0.79% (1 629/207 244)。Meta 分析结果显示两组间 DVT 发生率的差异无显著性[RR=1.06, 95%CI (0.96, 1.17), $P=0.22$]。按研究类别进行亚组分析, 结果显示各亚组内阿司匹林与 LMWH 的 DVT 发生率均无差异, 见图 1。

2.3.2 PE 发生率比较 共纳入 5 篇文献^[14-15, 17-19], 均为队列研究。阿司匹林组 PE 发生率为 0.57%

表 3 阿司匹林组和对照组观察指标的比较

Table 3 Comparisons between aspirin and control group

观察指标	异质性检验	效应值	95%CI	P 值
DVT 发生率	$P=0.19$, $I^2=35\%$	RR=0.69	(0.54, 0.89)	0.004
PE 发生率	$P=0.53$, $I^2=0\%$	RR=0.60	(0.43, 0.84)	0.003
伤口并发症发生率	$P=0.30$, $I^2=18\%$	RR=1.07	(0.82, 1.39)	0.64

表 4 阿司匹林组和低分子肝素组观察指标的比较

Table 4 Comparisons between aspirin and LMWH group

观察指标	异质性检验	效应值	95%CI	P 值
伤口并发症发生率	$P=0.23$, $I^2=28\%$	RR=0.97	(0.54, 1.77)	0.93
脑血管意外及胃肠道出血发生率	$P=0.42$, $I^2=0\%$	RR=1.00	(0.89, 1.14)	0.95
血红蛋白下降量	$P=0.002$, $I^2=80\%$	MD=-7.61	(-11.73, -3.49)	0.0003

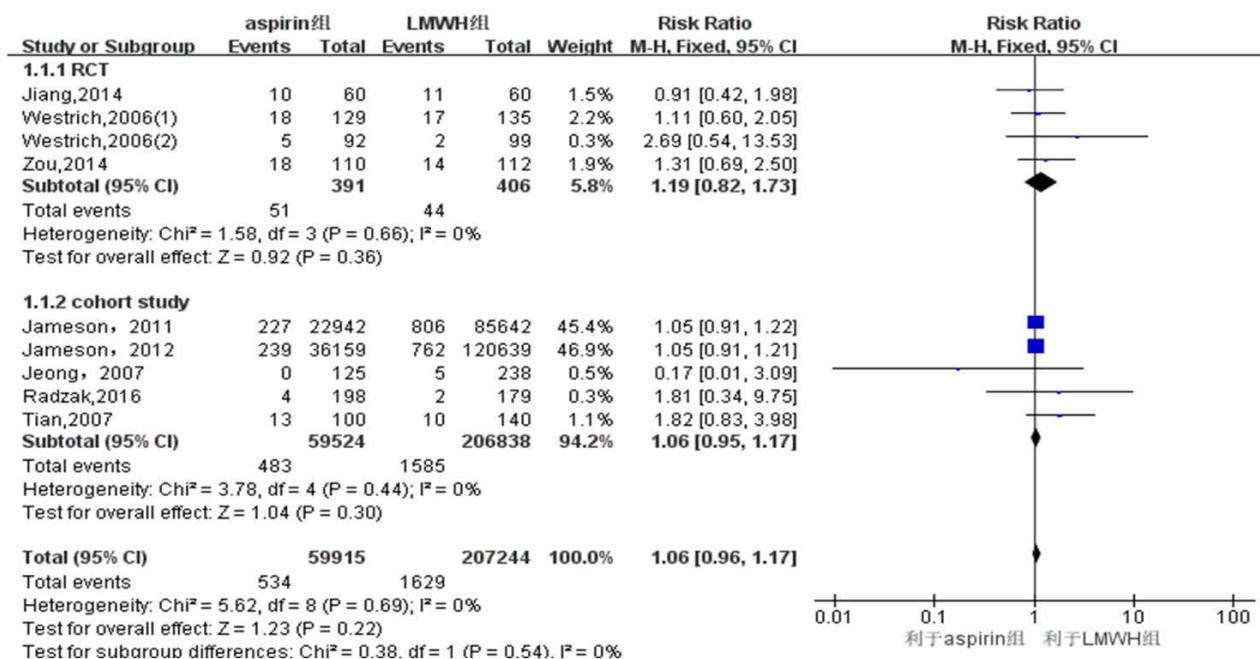


图 1 阿司匹林组和 LMWH 组 DVT 发生率的 Meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis on DVT incidence between aspirin and LMWH group

(340/59 524), 对照组 PE 发生率 0.55%(1133/206 838)。Meta 分析显示, 两组间 PE 发生率差异无显著性 [RR=1.04, 95%CI (0.93, 1.18), $P=0.48$], 见图 2。

2.3.3 伤口并发症比较 共纳入 5 篇文献^[12-15, 17], 由于使用 LMWH 品种不同, 共 6 个研究, 3 个 RCT、3 个队列研究。阿司匹林组的发生率为 2.99% (21/703), LMWH 组发生率为 3.01% (25/831), 两组比较无显著差异 [RR=0.97, 95%CI (0.54, 1.77), $P=0.93$], 见表 4。按照研究类别进行亚组分析, 各亚组内伤口并发症发生率均无差异。

2.3.4 脑血管意外及胃肠道出血发生率比较 共纳入 4 篇文献^[14-15, 18-19], 均为队列研究。阿司匹林组的生率为 0.53% (312/59 326), LMWH 组为 0.53% (1 095/206 659), 两组发生率无显著差异 [RR=1.00, 95%CI (0.89, 1.14), $P=0.95$], 见表 4。

2.3.5 血红蛋白下降量比较 共纳入 3 篇文献^[12, 14, 17], 由于手术方式不同, 共 4 个研究, 1 个 RCT、3 个队列研究。阿司匹林组 358 例, LMWH 组 379 例。

阿司匹林组血红蛋白下降量低于 LMWH 组, 两组比较差异有显著性 [MD=-7.61, 95%CI (-11.73, -3.49), $P=0.000 3$], 见表 4。

按照研究类别进行亚组分析, 各亚组内血红蛋白下降量阿司匹林均显著低于 LMWH, 差异有统计学意义。

2.4 敏感性分析

对于异质性较大 ($I^2>50\%$) 的研究, 进行敏感性分析。术后血红蛋白下降量进行系统评价时, $I^2=80\%$, 逐一排除某项研究后重新进行系统评价, I^2 变化不大, 结果与排除前的结果一致, 提示系统评价稳定, 结果可靠。

2.5 发表偏倚分析

阿司匹林与低分子肝素对比, 以 DVT 发生率为结局的研究进行倒漏斗图分析, 见图 3。结果显示 9 项研究散点均落于倒漏斗图内, 但在总体效应线两侧并不完全对称, 提示可能存在一定的发表性偏倚。

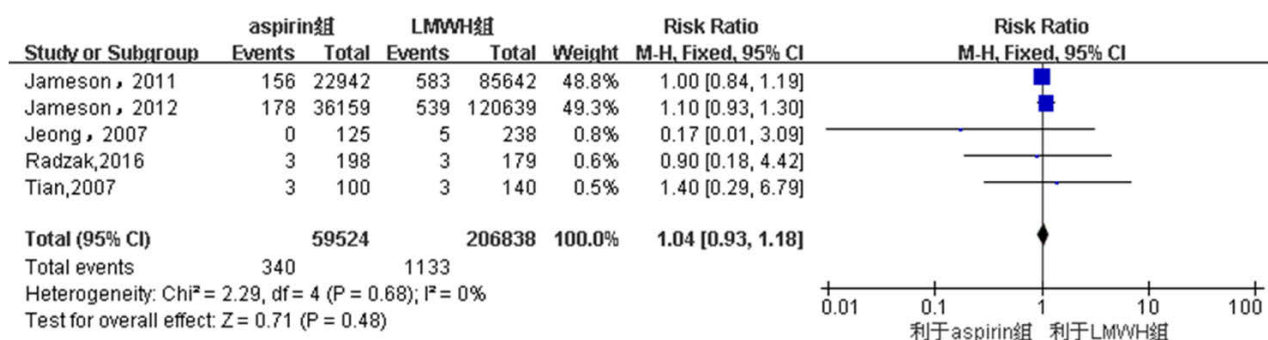


图 2 阿司匹林组和 LMWH 组 PE 发生率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis on PE incidence between aspirin and LMWH group

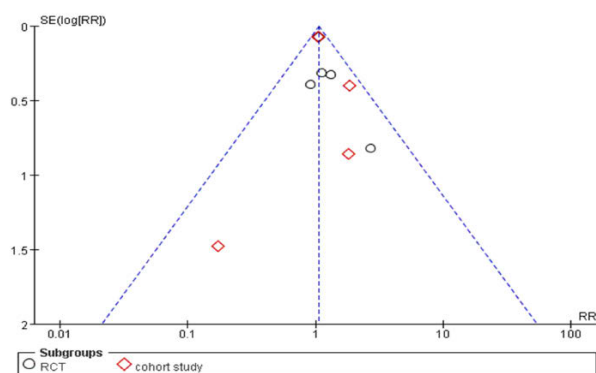


图 3 纳入研究的漏斗图分析

Fig. 3 Analysis of funnel plots of included studies

3 讨论

3.1 阿司匹林与骨科大手术后 VTE 的关系

骨科大手术由于术后制动时间长, 血流缓慢, 且术中创伤易导致静脉内皮细胞的肝素不能有效发挥抗凝作用, 故术后容易引起深静脉血栓形成^[20]。美国骨科医师协会 (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) 认为阿司匹林是一个有效的预防药品, 因为低分子肝素引起出血的风险较高^[21]。阿司匹林属于非甾体类抗炎药, 具有抗血小板活性, 可以抑制因血管内皮损伤造成的血小板黏附、聚集、释放, 阻碍血小板止血栓形成。低分子肝素则通过干预凝血系统发挥作用, 影响纤维蛋白的形成, 最终阻碍血凝块形成。从药物的作用机制分析,

阿司匹林与低分子肝素都可以抑制血栓形成。但在临床实践中,需要考虑选择哪种药品更为有效且更合理,同时满足安全性和有效性的要求。

3.2 阿司匹林的有效性

与低分子肝素比较,更多的人担心阿司匹林有效性不及低分子肝素等抗凝剂。已经有 Meta 分析显示,全膝关节置换术后使用低分子肝素预防血栓,DVT 的发生率显著低于阿司匹林;甚至华法林联合间歇性充气加压装置在预防 PE 方面也要优于阿司匹林^[22]。该研究显示与不使用药物相比,阿司匹林组能显著降低术后 DVT 及 PE 的发生率。但是和低分子肝素比较时,两者并没有显著性差异。说明阿司匹林预防骨科大手术后 VTE 的有效性,并不逊于低分子肝素,这与国内外的研究一致^[14, 23]。

3.3 阿司匹林的安全性

本研究选择伤口并发症发生率、脑血管意外及胃肠道出血发生率以及血红蛋白下降量作为评价阿司匹林安全性的指标。阿司匹林组与空白对照组相比,伤口并发症发生率没有显著性差异。与低分子肝素相比较,阿司匹林组伤口并发症发生率、脑血管意外及胃肠道出血发生率分别为 2.99% 和 0.53%,低分子肝素组的以上两个指标分别为 3.01% 和 0.53%,组间差异均无显著性。评价这两个指标时,纳入的文献数量较少,且只能片面地评价阿司匹林或者低分子肝素引起出血的不良反应。因为伤口并发症包括伤口的渗出、局部水肿以及感染等,脑血管意外包括局部缺血性卒中等,故影响最终结局的因素较多,结果并不能完全反映出出血这种不良反应,仅可以说明阿司匹林组在以上方面的并发症并不显著高于对照组。

血红蛋白下降量是反映围手术期出血程度的指标。本研究显示,阿司匹林组血红蛋白下降量显著低于低分子肝素组,故在出血不良反应方面阿司匹林存在一定的优势,这与国外的报道一致^[24]。但在评价该指标时,纳入文献较少,各研究间存在异质性,分析其原因可能为:①不同研究存在地区和人种的差异,2 篇文献来自中国,一篇文献来自美国;②不同研究使用阿司匹林的剂量不同,日剂量从 100~650 mg,差异很大;③不同研究所用低分子肝素品种不同,剂量和用法也不同。

3.4 本研究的局限性

本研究虽然前期进行了中外文文献查询与严格的设计,但是还存在以下局限性 3 方面局限:①

纳入研究数较少,且样本量偏小,可能导致 Meta 分析的检验效能不足;②纳入的研究质量不高,RCT 存在实施偏倚、测量偏倚和选择性偏倚的高度可能性,队列研究均为中等质量,可能影响 Meta 分析结果的可靠性;③由于纳入文献较少,存在异质性的研究,只按照研究类型进行亚组分析,没有根据其他因素进行亚组分析。

3.5 本研究的临床意义

预防骨科大手术后 VTE,阿司匹林的有效性并不弱于低分子肝素,且出血并发症显著低于低分子肝素,其他并发症与对照组没有差异。另外,该研究设定的检索词为“手术”,并没有限定“骨科手术”,但搜索的结果以骨科大手术为主,有少量踝关节手术,缺乏其他专科手术的研究。期待盆腹腔手术使用阿司匹林预防静脉血栓栓塞症的随机对照研究,可以为临床用药提供有力的依据。

参考文献

- [1] Memtsoudis S G, Pumberger M, Ma Y, et al. Epidemiology and risk factors for perioperative mortality after total hip and knee arthroplasty [J]. J Orthop Res, 2012, 30(11): 1811-1821.
- [2] Lieberman J R, Geerts W H. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 1994, 76(8): 1239-1250.
- [3] Falck-Ytter Y, Francis C W, Johanson N A, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e278S-325S.
- [4] 郝明,李文雅.阿司匹林与利伐沙班预防全膝关节置换后下肢深静脉血栓的临床对照研究[J].药物评价研究,2017,40(6): 824-827.
- [5] 胡恩慈,熊长明.阿司匹林预防静脉血栓形成的研究进展[J].中国循环杂志,2014,29(12): 1057-1060.
- [6] 曾宪涛,包翠萍,曹世义,等. Meta 分析系列之三:随机对照试验的质量评价工具[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(3): 183-185.
- [7] Wells G S B, Connell D J, Peterson V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses [EB/OL]. (2014-01-01)[2017-03-25]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [8] Prevention of pulmonary embolism and deep vein

- thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial [J]. *Lancet*, 2000, 355(9212): 1295-1302.
- [9] Kim Y H, Choi I Y, Park M R, et al. Prophylaxis for deep vein thrombosis with aspirin or low molecular weight dextran in Korean patients undergoing total hip replacement. A randomized controlled trial [J]. *Int Orthop*, 1998, 22(1): 6-10.
- [10] McKenna R, Galante J, Bachmann F, et al. Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression [J]. *Br Med J*, 1980, 280(6213): 514-517.
- [11] Alfaro M J, Páramo J A, Rocha E. Prophylaxis of thromboembolic disease and platelet-related changes following total hip replacement: a comparative study of aspirin and heparin-dihydroergotamine [J]. *Thromb Haemost*, 1986, 56(1): 53-56.
- [12] Jiang Y, Du H, Liu J, et al. Aspirin combined with mechanical measures to prevent venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(12): 2201-2205.
- [13] Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty [J]. *Blood Coagul Fibrinol*, 2014, 25(7): 660-664.
- [14] Tian H, Song F, Zhang K, et al. Efficacy and safety of aspirin in prevention of venous thromboembolism after total joint arthroplasty [J]. *Nat Med J Chin*, 2007, 87(47): 3349-3352.
- [15] Jeong G K, Gruson K I, Egol K A, et al. Thromboprophylaxis after hip fracture: evaluation of 3 pharmacologic agents [J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2007, 36(3): 135-140.
- [16] Westrich G H, Bottner F, Windsor R E, et al. VenaFlow plus lovenox vs vena flow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2006, 21(6 Suppl 2): 139-143.
- [17] Radzak K N, Wages J J, Hall K E, et al. Rate of transfusions after total knee arthroplasty in patients receiving lovenox or high-dose aspirin [J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(11): 2447-2451.
- [18] Jameson S S, Charman S C, Gregg P J, et al. The effect of aspirin and low-molecular-weight heparin on venous thromboembolism after hip replacement: a non-randomised comparison from information in the National Joint Registry [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2011, 93(11): 1465-1470.
- [19] Jameson S S, Baker P N, Charman S C, et al. The effect of aspirin and low-molecular-weight heparin on venous thromboembolism after knee replacement: a non-randomised comparison using National Joint Registry Data [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(7): 914-918.
- [20] Sutkowska E, McBane R D, Tafur A J, et al. Thrombophilia differences in splanchnic vein thrombosis and lower extremity deep venous thrombosis in North America [J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(10): 1111-1118.
- [21] Mont M A, Jacobs J J. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2011, 19(12): 777-778.
- [22] Westrich G H, Haas S B, Mosca P, et al. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2000, 82(6): 795-800.
- [23] Brown G A. Venous thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery: A pooled analysis of randomized controlled trials [J]. *J Arthroplasty*, 2009, 24(6 Suppl 1): 77-83.
- [24] Lotke P A. The role of aspirin for thromboembolic disease in total joint arthroplasty [J]. *Am J Knee Surg*, 1999, 12(1): 61-63.