

·综述·

阿司匹林预防全髋或全膝置换术后深静脉血栓形成的循证医学进展

应志敏 严世贵

【摘要】 目的 探讨阿司匹林预防全髋置换术(THA)或全膝置换术(TKA)后深静脉血栓形成(DVT)的循证医学研究证据。方法 检索英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)数据库、研究转化临床实践(Turning Research into practice, TRIP)医学数据库、系统性评价Cochrane数据库、OVID、Web of science、MEDLINE以及EMBASE数据库2004年1月至2017年9月发表的关于阿司匹林预防THA或TKA术后DVT的随机对照研究(RCT)文章,评价临床疗效主要转归结果是任何形式的DVT,次要转归结果是伤口并发症(伤口延迟渗出、感染)。结果 共纳入14篇文章,其中5篇I级研究证据的文章,9篇III级研究证据;证据级别高的1篇RCT文章研究结果显示:阿司匹林与低分子肝素相比,TKA术后DVT发生率差异无统计学意义;目前支持阿司匹林相较于低分子肝素、华法林或者达比加群酯对THA或TKA术后DVT预防效果要差的证据尚不充分;与阿司匹林相比,利伐沙班可以使得TKA或THA术后的无症状DVT发生率下降,但是否能够预防有症状的DVT,目前证据尚且不足;与阿司匹林相比,THA或TKA术后使用达比加群酯和利伐沙班伤口并发症要更高。结论 目前临床研究证据表明,除了当前的利伐沙班及低分子肝素抗凝药物外,阿司匹林也许能成为THA或TKA术后DVT预防的另一选择。

【关键词】 阿司匹林; 关节成形术,置换,髋; 关节成形术,置换,膝; 静脉血栓形成

State-of-the-Art evidence-based review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty Ying Zhimin, Yan Shigui. Department of Orthopaedics Surgery, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

Corresponding Author: Yan Shigui, Email: zrjwsj@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective There is uncertainty regarding the optimal means of thromboprophylaxis following total hip and knee arthroplasty (THA, TKA). This systematic evidence-based review presents the evidence for acetylsalicylic acid (aspirin) as a thromboprophylactic agent in THA and TKA and compares it with other chemoprophylactic agents. **Methods** A search of literature published between January 2004 and September 2017 was performed in the database including NHS, TRIP, Cochrane, MEDLINE and EMBASE in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. **Results** A total of 14 studies were eligible for inclusion including 5 level I evidence studies and 9 level III evidence studies; Evidence from one good quality randomized controlled trial (RCT) showed no difference in rates of venous thrombo-embolism (VTE) in patients given aspirin or low molecular weight heparin (LMWH) following TKA. There was insufficient evidence from trials with moderate to severe risk of bias being present to suggest aspirin is more or less effective than LMWH, warfarin or dabigatran for the prevention of VTE in TKA or THA. Compared with aspirin, rates of asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) in TKA may be reduced with rivaroxaban but insufficient evidence exists to demonstrate an effect on incidence of symptomatic DVT. Compared with aspirin there is evidence of more wound complications following THA and TKA with dabigatran and in TKA with rivaroxaban. **Conclusions** The results suggest aspirin may be a suitable alternative to other thrombo prophylactic agents following THA and TKA. Further investigation is required to fully evaluate the safety and efficacy of aspirin.

【Key words】 Aspirin; Arthroplasty, replacement, hip; Arthroplasty, replacement, knee; Venous thromboembolism

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2018.02.009

基金项目:浙江省中医药科学研究基金项目(2018ZA072)

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院骨科

通信作者:严世贵, Email: zrjwsj@zju.edu.cn

静脉血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)在关节置换手术后发病率较高,主要表现为下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。如不采取相应的预防措施,DVT的发生率约为40%~84%,PE的发病率约为4%,致死性PE可达2%,后者是关节置换术后猝死的常见原因之一^[1]。VTE临床表现主要包括患肢肿胀、疼痛,活动后症状加重;体征包括下肢水肿、静脉曲张甚至出现溃疡。即使在全世界范围内有很多血栓预防指南,关于全髋置换术(total hip arthroplasty, THA)或全膝置换术(total knee arthroplasty, TKA)术后深静脉血栓预防的最佳模式,目前仍然存在较多争议。但美国骨科医师几十年的临床经验显示阿司匹林对预防VTE有效,并且沿用至今。骨科大师哈里斯(Harris)教授曾发表过两篇有关阿司匹林预防人工髋关节置换术后VTE的对照研究,第一篇于1977年发表在《新英格兰医学杂志》(N Engl J Med),研究认为阿司匹林只降低男性DVT发病率^[2];此后研究者改进了研究方法,于1985年在《美国骨与关节外科杂志》(J Bone Joint Surg Am)发表论文证实阿司匹林对DVT没有预防效果^[3]。同一研究者在不同时间、随着研究设计的完善,得出了不同的结论,结论应较有说服力。即便如此,绝大多数骨科医师仍认为阿司匹林对VTE有预防作用,这在美国骨科医师学会(American Academy of Orthopedic Surgeons, AAOS)指南中得到充分体现,AAOS建议将阿司匹林作为合适的预防血栓形成药物^[4];阿司匹林化学名为乙酰水杨酸,是常用和历史悠久的非甾体类抗炎药,主要用于防治动脉粥样硬化血栓形成性疾病,通过不可逆性的抑制血小板环氧化酶及抑制血栓素A₂(ThromboxaneA₂, TXA₂)的合成,从而达到抗凝的目的。

尽管阿司匹林在预防缺血性心脏病和脑血管动脉疾病方面的有效性早已得到证实,但从其药理机制看,它对预防静脉凝血的保护作用不足。虽然有证据显示阿司匹林对一些住院患者有预防VTE发生的作用,但证据不充分。美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)

认为该结论没有经过多中心随机临床试验,证据不充分,故不推荐单独使用阿司匹林作为血栓栓塞预防治疗^[5-7]。

目前没有文献对现代手术和麻醉技术以及快速康复诊疗模式下阿司匹林对深静脉血栓的预防作用进行系统的评估^[8]。本文拟对阿司匹林与其他抗深静脉血栓形成药物对THA或TKA术后静脉血栓预防作用基于循证医学的研究证据作一系统性综述。

资料和方法

一、纳入及排除标准

入选标准参照系统性综述和荟萃分析PRISMA指南^[9]。

纳入标准:(1)选择阿司匹林作为THA或TKA术后DVT预防药物的文章;(2)评价临床疗效主要转归结果是任何形式的DVT;(3)次要转归结果是伤口并发症:伤口延迟渗出、感染。

排除标准:(1)临床招募的患者具有出血性疾病;(2)数据不全或无法提取。

二、研究方法

第一作者以“阿司匹林、THA、TKA、DVT、利伐沙班、低分子肝素”为关键词/主题词对英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)数据库、研究转化临床实践(Turning Research into practice, TRIP)医学数据库、系统性评价Cochrane数据库、OVID、Web of science、MEDLINE以及EMBASE等数据库进行检索,2004年1月至2017年9月期间发表的,选择阿司匹林作为THA或TKA术后DVT预防药物的文章均纳入研究,检索语言要求仅限于英文。

参考循证医学证据工作小组牛津中心临床指南来定义临床研究证据级别^[10],由于高质量研究证据文章比较少,纳入标准为Ⅲ级研究证据。纳入文献工作由2名独立研究者完成,根据围手术期处理方案进行分类,如果文章研究证据等级归类发生意见分歧,则通过小组讨论或由另外一名高级职称医生重新评估。PRISMA流程图见图1。随机对照研究

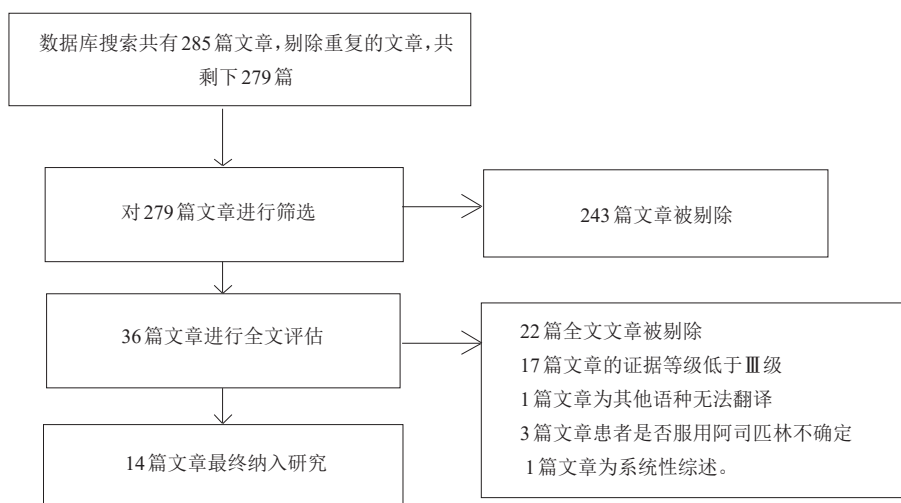


图1 文献筛选流程图

(randomized controlled trial, RCT)文章质量采用Cochrane系统综述标准来评估^[11],非RCT则采用Cochrane偏倚风险评估系统进行评估^[12]。评估项目包括:人群选择、结果报告、偏倚检测;偏倚风险程度可分为低、中等、严重或者不详。主要转归结果是任何形式的DVT,次要转归结果是伤口并发症:伤口延迟渗出、感染。

结 果

纳入研究总共14篇文章,5篇I级研究证据的文章对阿司匹林和其他抗凝药物在THA或TKA手术后预防DVT效果进行比较,9篇为III级研究证据,其中1篇高研究证据等级的RCT文章纳入778名患者,结果显示阿司匹林和低分子肝素两组TKA术后DVT发生率没有明显差异^[13]。目前支持阿司匹林比低分子肝素、华法林或者达比加群酯对THA或TKA术后DVT预防效果要差的证据尚不充分;与阿司匹林相比,利伐沙班可以使得TKA或者THA术后的无症状DVT的发生率下降,但是对于有症状DVT的预防,目前证据尚且不足;利伐沙班可能会增加失血量和伤口并发症的发生。血栓预防药物种类的多样性以及临床疗效评价异质性大,使得各个研究之间的直接比较变得比较困难。

一、THA

本研究仅纳入1篇中等偏倚风险RCT文章,共计121例THA患者,结果显示,与低分子肝素相比,阿司匹林联合下肢气压静泵能降低THA或TKA术后无症状DVT的发生率(静脉血栓形成的病例通过静脉造影证实)^[14]。

有3篇III级研究证据的文章评价阿司匹林对THA术后DVT的预防疗效。第1篇文章研究结论显示673例患者中,低分子肝素和阿司匹林预防术后PE或VTE发生率,两者差异无统计学意义,但阿司匹林组伤口并发症发生率有明显的下降(1% vs 7.9%, $P<0.01$)^[15];另外1篇纳入123例患者,比较达比加群酯和阿司匹林预防VTE的效果,发现达比加群酯组伤口延迟渗出($P=0.003$)以及住院时间延长($P=0.002$)^[16];第3篇研究纳入了644例初次双侧人工THA的患者,研究表明阿司匹林和华法林在预防术后VTE的发生率和伤口并发症方面,差异无统计学意义^[17]。所有的研究中,5篇III级研究证据观察THA和TKA患者VTE的发生情况,只有1篇文章显示在TKA亚组DVT发生的风险增高。

二、TKA

4篇RCT文章报道单独TKA术后DVT发生情况,第1篇高研究质量文章是关于788例患者TKA术后采用阿司匹林和低分子肝素预防术后DVT发生,研究表明阿司匹林和低分子肝素预防TKA术后DVT发生率或伤口并发症方面差异无统计学意义,但低分子肝素组伤口并发症的发生率有增高趋势^[13]。由于新的抗凝药物的出现,在招募研究患者出现了一定的困难,导致这项研究提前结束,该研究存在一定的偏倚。第2篇RCT研究可能存在不确定或者严重的偏倚,结果发现274例患者中术后无症状性的VTE发生率在阿司

匹林联合气压泵与低分子肝素联合气压泵之间比较无明显差异,但是阿司匹林组的术后伤口引流量明显增加,一般多不需要输血来纠正术后贫血($P=0.03$)^[18]。第3篇RCT研究纳入324例患者,比较了阿司匹林、低分子肝素以及利伐沙班三者预防术后DVT方面的差异,同样存在中等程度或者不明确的偏倚,结果显示阿司匹林组无症状性DVT的发生率明显要高于利伐沙班组(16.4% vs 2.9%, $P=0.014$),但有症状的DVT发生率没有明显差异^[19]。伤口并发症和平均隐形失血量(代表了整个围手术期的血液丢失,是通过术前术后红细胞计数变化计算所得^[20])两项指标方面,利伐沙班组均高于阿司匹林组(4.9% vs 1.8%, $P=0.014$; 1.7 L vs 1.3 L, $P=0.04$),其他研究结果阿司匹林和低分子肝素两组均无显著统计学差异^[19]。第4篇RCT研究纳入120例患者,比较了阿司匹林组和低分子肝素联合利伐沙班组预防TKA术后深静脉血栓形成的差异(偏倚风险高),结果显示两组无症状DVT的发生率之间无明显差异,但低分子肝素联合利伐沙班组的血液丢失量要高于阿司匹林组($P<0.05$)^[21]。

2篇III级研究证据等级文章。第一篇纳入696例THA及TKA的患者(存在严重偏倚风险),比较术后使用阿司匹林和华法林预防DVT的发生差异,阿司匹林组术后VTE的发生率有增加,亚组分析示该现象仅发生在TKA组^[22];第二篇纳入30 499例单侧全膝置换患者,比较阿司匹林(324~325 mg/d)、依诺肝素(40~60 mg/d)、磺达肝癸钠(2.5 mg/d)及华法林预防术后DVT的效果,结果显示,未发现阿司匹林预防TKA术后DVT临床疗效下降或者术后并发症增加,依诺肝素、磺达肝癸钠与阿司匹林在出血以及伤口并发症方面没有显著性差异^[23]。

三、阿司匹林与低分子肝素

4篇RCT文章研究关于阿司匹林与低分子肝素在术后预防DVT发生率的差异。1篇高研究质量研究共纳入778例患者,结果显示,阿司匹林在预防TKA术后DVT方面与低分子肝素相比,没有明显优势($P<0.001$),但低分子肝素组伤口并发症有增加趋势($P=0.09$)^[13];另外1篇研究结果显示,274例TKA患者中,VTE的发生率没有明显差异,但阿司匹林组中术后伤口引流量增加($P=0.03$)^[18];第3篇文章观察了121例患者,结果显示在THA和TKA患者中,与阿司匹林联合气压泵组相比,低分子肝素组术后的DVT发生率增加($P=0.002$),亚组分析显示,这种效应仅限于THA患者^[14];Zou等^[19]研究了324例TKA患者,也证实阿司匹林组和低分子肝素组在DVT或伤口并发症的发生率方面均无显著性差异。

3篇研究证据等级为III级的研究文章,比较了阿司匹林和低分子肝素在THA和TKA人群中的DVT预防效果。第1篇研究观察了1 728例患者,发现阿司匹林组的DVT发生率低于低分子肝素组(0.3% vs 2.4%, $P=0.047$)^[24],另外1项研究包含5 000例患者,结果显示,阿司匹林组VTE的发生率与低分子肝素组比较,差异无统计学意义(0.2% vs 1.4%, $P=0.07$),同样这篇研究也显示阿司匹林组术后输血的需求少于低分子肝素组(0.39 U vs 0.57U, $P=0.001$),即使两者在术后血液

并发症方面没有显著性差异^[25]。

最后1篇研究纳入了2 246例患者,结果显示阿司匹林组术后VTE的发生率和低分子肝素组没有明显差异,同样伤口和失血并发症也没有明显差异^[26]。Kulshrestha等^[15]研究了673例TKA患者,阿司匹林组的伤口并发症发生率低于低分子肝素组(1% vs 7.9%, $P<0.01$)。

四、阿司匹林与华法林

3篇研究比较了阿司匹林和华法林组术后预防DVT发生率的差异。1篇可能存在严重的偏倚,共纳入696患者,结果显示阿司匹林组在预防症状性PE和DVT方面较优,两组在术后失血、伤口并发症、以及死亡率方面均无显著性差异^[23]。另外1篇可能存在中等程度或者不确定的偏倚风险研究,纳入了2 246例患者,比较了在TKA或者THA术后使用阿司匹林、低分子肝素(序贯使用阿司匹林)或者华法林(序贯使用阿司匹林)在预防DVT发生方面的差异,结果显示,在DVT的发生率方面没有显著性差异^[26]。最后1篇研究也存在严重的偏倚风险,共纳入644例行双侧THA的患者,阿司匹林和华法林组DVT或者伤口并发症方面没有明显差异^[17]。

五、阿司匹林和新型抗凝药物

3篇文章进行了阿司匹林和达比加群酯预防术后DVT的对比研究,但均存在中等程度的偏倚风险。第1篇纳入1 728例患者,住院期间均接受低分子肝素和阿司匹林治疗或门诊使用达比加群酯,结果显示与达比加群酯组相比,阿司匹林组在减少症状性VTE、伤口并发症以及住院时间等方面占有优势^[24];第2篇文章共纳入110例TKA和THA,阿司匹林组伤口干燥的时间明显缩短^[27];最后1篇文章共纳入123例患者,研究结果提示,与使用低分子肝素的住院患者和使用阿司匹林的门诊THA患者相比,达比加群酯组伤口并发症增多且住院时间也相应的延长^[16]。

2篇RCT文章评估了在TKA患者中使用利伐沙班预防

术后DVT的情况。第1篇文章研究了120例患者,阿司匹林组与利伐沙班组无症状性DVT和伤口并发症的发生率均无明显差异,但是在利伐沙班组失血量要高于阿司匹林组^[22]。第2篇文章观察了324例患者,利伐沙班组无症状性DVT数量要少,但有症状性的DVT数量方面无明显差异,利伐沙班组的伤口并发症和隐性失血量要高于阿司匹林组^[19]。

六、临床试验注册数据库

4组注册数据被纳入本研究,包括2组来自英格兰和威尔士国家关节注册中心的数据,显示阿司匹林和低分子肝素在预防术后DVT或PE发生两者之间无明显差异^[28-29]。1篇文章显示阿司匹林组THA患者的死亡率高于低分子肝素组(0.65% vs 0.51%, $P=0.04$)^[28],重新住院率也高于低分子肝素组(0.26% vs 0.19%, $P=0.01$)^[29]。在一项纳入了来自美国的17 000例患者的研究中,阿司匹林、华法林、低分子肝素或机械措施组之间的VTE发生率没有显著性差异^[30]。另外一项纳入了超过10万TKA患者的注册中心数据显示,阿司匹林组和低分子肝素组术后各项的观察指标没有显著性差异,但华法林组VTE的发生率要高^[31]。

七、围手术期麻醉及康复方案

表1显示的是手术麻醉和康复方案。大部分研究均鼓励接受脊椎麻醉的患者尽可能早期下地活动(早期下地具体是指手术当天或者术后第一天下地行走);除了有一项研究例外^[14],其余研究均采用物理和药物联合抗凝方案。

讨 论

早期关于阿司匹林预防术后VTE的RCT研究文章质量均不高,现代流行的临床指南均参照这些研究结论。由于缺乏最新围手术期临床数据,临床指南制定以及应用难免缺乏准确性,临床选择抗凝药物时也容易发生偏倚^[8]。

表1 纳入文献的全髋或全膝置换术后围手术期麻醉及康复方案

文献	麻醉方式	活动	其他
Zou等 ¹⁹	脊椎麻醉	早期	活动范围训练
Jiang 2014 ²¹	全麻或脊椎麻醉	早期	活动能力训练
Anderson等 ¹³	脊椎麻醉	早期	
Westrich等 ⁸	脊椎麻醉	第二天	术后第一天CPM
Gelfer等 ¹⁴	全身麻醉	早期	
Bloch等 ²⁴	局麻	早期	现代外科技术
Kulshrestha and Kumar ¹⁵	脊椎麻醉	早期	快速康复方案
Gillette 2013 ²⁶	脊椎麻醉	早期	MDT模式
Intermountain Joint Replacement Centre Writing Committee 2012 ²²	脊椎麻醉	早期	
Aquilina等 ²⁷	不详	不详	
Hamilton等 ²⁵	全身麻醉	早期	
Gill等 ¹⁶	脊椎麻醉	早期	
Beksac等 ¹⁷	脊椎麻醉	早期	

注:CPM为连续被动运动机,英文全称为Continuous Passive Motion;MDT为多学科综合诊治,英文全称为multi disciplinary team

关节置换术后发生VTE导致死亡的概率低^[31-35]。最新的Meta分析结果显示:死亡病例中半数死因是由于心脑血管等重要器官衰竭,而与抗凝药物的种类无关^[32]。阿司匹林预防VTE,同时可能会有额外的心脏保护效应^[36],虽然还没有证据支持^[37],但英格兰和威尔士的国家联合关节注册中心(The National Joint Registry of England and Wales, NJR)数据显示阿司匹林组THA术后患者死亡率较高,但由于术中及围手术期影响因素不同,具体原因很难解释。延长抗凝时间已经明确可以减少PE和DVT的发生^[38],但是有学者对将无症状性DVT作为研究终点提出质疑^[39-41]。临床实践中通常对THA和TKA术后伤口并发症和感染问题非常重视,原则上伤口渗出时间越长,伤口感染的风险也越大^[42]。任何一种药物如果能够降低伤口渗出延迟的风险,那么感染几率也随之下降^[43]。所有抗凝药物包括阿司匹林均存在出血并发症的可能,所以外科医生在临床应用中需要谨慎。

与注射型的低分子肝素相比,口服抗凝药物的依从性和患者满意度占有优势^[44-45],另外阿司匹林预防DVT相比低分子肝素更具经济性^[46]。在降低出血性并发症的同时,阿司匹林还具有很多其他方面的优势,其剂型成熟,口服给药,安全无需监测并具有镇痛作用,能降低阿片类药物的使用量,从而减少阿片类药物的副作用,有利于患者早期活动。阿司匹林更擅长“动脉性抗凝”,能明显减少不稳定心绞痛、脑血管事件、短暂缺血性卒中等动脉性疾病的发生,而这是低分子肝素等“静脉性抗凝药”所欠缺的。目前越来越多的临床医生选择阿司匹林预防关节置换术后DVT。来自美国托马斯杰弗逊大学医学中心的Parvizi教授团队2017发表的前瞻性交叉对照研究,纳入4 561例初次关节置换选用阿司匹林预防术后DVT,结果显示低剂量阿司匹林(81 mg/bid)对术后DVT的预防效果与大剂量(325 mg/bid)相当,这就类似于低剂量和大剂量阿司匹林预防急性冠心病和心脑血管事件,临床疗效没有明显差异^[47]。最近有学者开始在人工关节翻修术后应用阿司匹林来预防DVT,作者回顾性分析了2 997例关节翻修的病例,术后分别采用阿司匹林和华法林抗凝,结果显示,有症状性DVT发生率在华法林组为1.75%(43/2 463),显著高于阿司匹林组0.56%(3/534)(优势比:3.2,95% CI:1.03~16.3, $P=0.03$),华法林组的出血事件(1.5%)要高于阿司匹林组(0.4%, $P=0.02$; 优势比:4.1, 95% CI: 1.2~34.0),手术切口感染率阿司匹林和华法林两组没有明显差异(分别为1.61%, 1.70%)^[48]。

该综述在以下几个方面存在不足:(1)I级临床研究证据等高质量的研究文章缺乏;(2)不同研究之间存在严重的异质性(例如各个研究的纳入人群不相同,不仅包括住院病人,也有纳入门诊病人);(3)各个研究使用VTE检测办法也不相同,主要的研究终点为症状性和无症状性的VTE;(4)术后的康复方案也不相同,例如物理机械抗凝方式就不一样。这些研究不足使得各个研究之间的直接比较存在困难,同时各个研究内在存在的不同程度的偏倚危险,也限制了大多数研究的临床研究证据等级水平。

DVT药物预防方法,联合现代的麻醉技术和早期功能锻炼可能会取得良好的临床疗效。虽然症状性VTE和无症状性VTE的临床相关性还没有明确,但抗凝药物对伤口并发症的影响是不容置疑的。外科医生选择阿司匹林毫无疑问应该时刻警惕出血并发症、再入院率以及NJR报道的THA术后高死亡率;最新一项研究纳入了11 459例行下肢关节置换(TKA或THA或膝关节单髁置换术(Unicompartmental Knee Arthroplasty, UKA)患者,使用阿司匹林作为术后预防DVT的主要药物,结果显示术后有症状VTE发生率、PE或者死亡率没有增加趋势;与NJR数据比较,DVT预防效果相当甚至死亡率反而有下降^[49]。

综上所述,阿司匹林预防DVT的证据目前尚不充分,但已经有足够的理由相信阿司匹林是预防DVT有力的可选药物之一,如果联合机械性抗凝其抗凝效果可以得到明显增强。

参 考 文 献

- 1 Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, et al. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(8): 746-747.
- 2 Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, et al. Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement [J]. N Engl J Med, 1977, 297(23): 1246-1249.
- 3 Harris WH, Athanasoulis CA, Waltman AC, et al. Prophylaxis of deep- vein thrombosis after total hip replacement. Dextran and external pneumatic compression compared with 1.2 or 0.3 gram of aspirin daily [J]. J Bone Joint Surg Am, 1985, 67(1): 57-62.
- 4 Bala A, Huddleston JL, Goodman SB, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after TKA: aspirin, warfarin, enoxaparin, or factor Xa inhibitors? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2017, 475(9): 2205-2213.
- 5 Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl): 338S-400S.
- 6 Callaghan JJ, Dorr LD, Engh GA, et al. Prophylaxis for thromboembolic disease - Recommendations from the American College of Chest Physicians - Are they appropriate for orthopaedic surgery? [J]. J Arthroplasty, 2005, 20(3): 273-274.
- 7 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. 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-e325S.
- 8 Jameson SS, Baker PN, Deehan DJ, et al. Evidence-base for aspirin as venous thromboembolic prophylaxis following joint replacement [J]. Bone Joint Res, 2014, 3(5): 146-149.
- 9 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta- analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration [J]. PLoS Med, 2009, 6(7): e1000100.
- 10 OCEBM Levels of Evidence Working Group. The 2011 Oxford

- Centre for Evidenced- Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/ocebmlevels-of-evidence/>
- 11 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5. 1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011, <http://handbook.cochrane.org/>
- 12 Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC, on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non- Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0, 2014, <http://www.riskofbias.info>
- 13 Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular- weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 800-806.
- 14 Gelfer Y, Tavor H, Oron A, et al. Deep vein thrombosis prevention in joint arthroplasties - Continuous enhanced circulation therapy vs low molecular weight heparin [J]. *J Arthroplasty*, 2006, 21(2): 206-214.
- 15 Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study [J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(10): 1868-1873.
- 16 Gill SK, Theodorides A, Smith N, et al. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis [J]. *Hip Int*, 2011, 21(6): 678-683.
- 17 Beksaç B, González Della Valle A, Anderson J, et al. Symptomatic thromboembolism after one-stage bilateral THA with a multimodal prophylaxis protocol [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 463: 114-119.
- 18 Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, et al. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2006, 21(6 Suppl 2): 139-143.
- 19 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 Fibrinolysis*, 2014, 25(7): 660-664.
- 20 Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? - Correct blood loss management should take hidden loss into account [J]. *Knee*, 2000, 7(3): 151-155.
- 21 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.
- 22 Intermountain Joint Replacement Center Writing Committee. A prospective comparison of warfarin to aspirin for thromboprophylaxis in total hip and total knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27(1): 1-9.e2.
- 23 Cafri G, Paxton EW, Chen Y, et al. Comparative effectiveness and safety of drug prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(11): 3524-3528.e1.
- 24 Bloch BV, Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement [J]. *Bone Joint J*, 2014, 96B(1): 122-126.
- 25 Hamilton SC, Whang WW, Anderson BJ, et al. Inpatient enoxaparin and outpatient aspirin chemoprophylaxis regimen after primary hip and knee arthroplasty: a preliminary study [J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27(9): 1594-1598.
- 26 Gillette BP, Desimone LJ, Trousdale RT, et al. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(1): 150-154.
- 27 Chen MS, Lincoff AM. Direct thrombin inhibitors [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2005, 7(4): 255-259.
- 28 Jameson SS, Charman SC, Gregg PJ, 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, 93B(11): 1465-1470.
- 29 Jameson SS, Baker PN, Charman SC, 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.
- 30 Khatod M, Inacio MC, Bini SA, et al. Pulmonary embolism prophylaxis in more than 30,000 total knee arthroplasty patients: is there a best choice? [J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27(2): 167-172.
- 31 Bozic KJ, Vail TP, Pekow PS, et al. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty patients? [J]. *J Arthroplasty*, 2010, 25(7): 1053-1060.
- 32 Poultsides LA, Gonzalez Della Valle A, Memtsoudis SG, et al. Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(1): 113-121.
- 33 Cusick LA, Beverland DE. The incidence of fatal pulmonary embolism after primary hip and knee replacement in a consecutive series of 4253 patients [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2009, 91(5): 645-648.
- 34 Howie C, Hughes H, Watts AC. Venous thromboembolism associated with hip and knee replacement over a ten-year period: a population-based study [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2005, 87(12): 1675-1680.
- 35 Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, et al. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice [J]. *Bone Joint J*, 2014, 96-B(4): 479-485.
- 36 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86.
- 37 Lussana F, Squizzato A, Permunian ET, et al. A systematic review on the effect of aspirin in the prevention of post-operative arterial thrombosis in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(3): 599-603.
- 38 Parvizi J, Jacovides CL, Bican O, et al. Is deep vein thrombosis a good proxy for pulmonary embolus? [J]. *J Arthroplasty*, 2010, 25(6 Suppl): 138-144.
- 39 Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended- duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2001, 358(9275): 9-15.
- 40 Della Valle CJ, Steiger DJ, Dicesare PE. Duplex ultrasonography in patients suspected of postoperative pulmonary embolism following total joint arthroplasty [J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2003, 32

- (8): 386-388.
- 41 Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, et al. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review [J]. Br Med J, 2010, 341: 3920.
- 42 Patel VP, Walsh M, Sehgal B, et al. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty [J]. Journal of Bone and Joint Surgery- American Volume, 2007, 89A(1): 33-38.
- 43 Jaber MF, Eslampour A, Haytmanek CT, et al. Persistent surgical wound drainage after total hip and knee arthroplasty- risk factors and final outcome [J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91-B(Suppl II): 298.
- 44 Carrothers AD, Rodriguez-Elizalde SR, Rogers BA, et al. Patient-reported compliance with thromboprophylaxis using an oral factor Xa inhibitor (rivaroxaban) following total hip and total knee arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2014, 29(7): 1463-1467.
- 45 Rogers BA, Phillips S, Foote J, et al. Is there adequate provision of venous thromboembolism prophylaxis following hip arthroplasty? An audit and international survey [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2010, 92(8): 668-672.
- 46 Schousboe JT, Brown GA. Cost- effectiveness of low- molecular-weight heparin compared with aspirin for prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95(14): 1256-1264.
- 47 Parvizi J, Huang R, Restrepo C, et al. Low-Dose aspirin is effective chemoprophylaxis against clinically important venous thromboembolism following total joint arthroplasty: a preliminary analysis [J]. J Bone Joint Surg Am, 2017, 99(2): 91-98.
- 48 Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, et al. Aspirin can be used as prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after revision hip and knee arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2016, 31(10): 2237-2240.
- 49 Ogonda L, Hill J, Doran E, et al. Aspirin for thromboprophylaxis after primary lower limb arthroplasty: early thromboembolic events and 90 day mortality in 11,459 patients [J]. Bone Joint J, 2016, 98-B(3): 341-348.
- (收稿日期:2017-10-05)
(本文编辑:吕红芝)

应志敏, 严世贵. 阿司匹林预防全髋或全膝置换术后深静脉血栓形成的循证医学进展 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(2): 111-117.