

低分子肝素联合物理治疗预防妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓形成的网状Meta分析



姚书婷¹, 鄢金柱¹, 柯玉芳¹, 崔明华¹, 张超², 方彩云¹

1. 湖北医药学院附属太和医院妇产中心 (湖北十堰 442000)

2. 湖北医药学院附属太和医院循证医学中心 (湖北十堰 442000)

【摘要】目的 运用网状 Meta 分析方法系统评价低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 联合物理治疗预防妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science、万方和中国知网数据库中关于预防妇科肿瘤患者术后 DVT 有效性和安全性的研究, 检索时限均从建库至 2021 年 3 月 31 日。由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 应用 RevMan 5.4、Stata 14.0 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 共纳入 21 篇 RCT, 涉及 4 007 例患者。结果显示 LMWH 联合逐级加压弹力袜 (graduated compression stockings, GCS) 或间歇充气加压装置 (sequential compression devices, SCD) 预防 DVT 的疗效均优于单用药物预防或物理干预, 且 LMWH 联合 GCS 对比 LMWH 联合 SCD 疗效差异无统计学意义。LMWH 与普通肝素 (unfractionated heparin, UH) 在 DVT 发生率与出血事件发生率方面差异均无统计学意义。**结论** LMWH 联合 GCS 或 SCD 是预防妇科肿瘤患者术后 DVT 的最佳方式, 两者疗效相当, LMWH 和 UH 具有同等的疗效, 且出血事件发生率相似。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚需更多高质量、多中心的研究予以验证。

【关键词】 低分子肝素; 妇科肿瘤; 下肢深静脉血栓; 盆腔手术; 网状 Meta 分析

Low molecular weight heparin plus physiotherapy techniques in prevention of deep vein thrombosis in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery: a network Meta-analysis

Shu-Ting YAO¹, Jin-Zhu YAN¹, Yu-Fang KE¹, Ming-Hua CUI¹, Chao ZHANG², Cai-Yun FANG¹

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

2. Center for Evidence-Based Medicine and Clinical Research, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding author: Cai-Yun FANG, Email: fangcaiyunthy@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy and safety of low molecular weight heparin (LMWH) plus physiotherapy techniques in the prevention of deep vein thrombosis (DVT) among gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery using a network analysis. **Methods** We electronically searched PubMed, The Cochrane

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202109007

基金项目: 十堰科学技术局 2021 年度引导性科研项目 (21Y27)

通信作者: 方彩云, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: fangcaiyunthy@163.com

Library, Embase, Web of Science, WanFang Data and CNKI for randomized controlled trials (RCTs) on the efficacy and safety of LMWH plus mechanical methods for prevention DVT in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery. The duration of search was from the inception of the databases to March 2021. After literature selection, data extraction and quality assessment was conducted by two reviewers independently; and network Meta-analysis was conducted using Stata 14.0 and RevMan 5.4 software. **Results** A total of 21 RCTs involving 4,145 patients were included. Network Meta-analysis showed that LMWH plus graduated compression stockings (GCS) or sequential compression devices (SCD) was superior to drug or physical intervention alone in the prevention DVT, and there was no statistically significant difference in the efficacy between LMWH plus GCS or SCD. LMWH had a similar incidence of DVT and major bleeding events compared with unfractionated heparin (UH). **Conclusion** LMWH plus GCS or SCD was top-ranked for prevention of DVT, for major bleeding events LMWH was similar to UH. The above conclusions are limited by the number and quality of included studies, and need to be verified by more high-quality and multicenter studies.

【Keywords】 Low molecular weight heparin; Gynecological cancer; Deep vein thrombosis; Abdominopelvic surgery; Network Meta-analysis

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是肿瘤患者最常见的并发症之一^[1-2], 其在肿瘤患者中的患病率约为 20%^[3], 是普通患者的 4~7 倍。妇科肿瘤术后患者是 VTE 的高发人群^[4], 可能与肿瘤本身、高龄、BMI、静脉血管功能障碍、盆腹腔手术方式、手术时间、激素治疗、化学治疗及靶向治疗有关^[5]。VTE 包括下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)。血管内皮损伤、血液瘀滞和高凝状态是诱发 DVT 的主要因素^[6], 目前主要预防措施包括物理干预和药物预防, 物理干预包括逐级加压弹力袜 (graduated compression stockings, GCS) 和间歇充气加压装置 (sequential compression devices, SCD); 药物预防包括低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 和普通肝素 (unfractionated heparin, UH)。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南指出除极高出血风险的患者外, 所有接受手术治疗的肿瘤患者均应从术中开始, 进行药物抗凝治疗 (包括 LMWH 与 UH), 至少持续至术后 7 至 10 天, 若血栓形成风险高, 则需延长至术后 28 天^[7]。目前已发表的 LMWH 相关 Meta 分析均基于传统 Meta 分析方法, 仅直接比较 2 种干预措施, 无法一次性获得多种干预措施在同一指标上的优劣排序结果, 不利于临床实践中决策使用。因此, 本研究对物理干预和药

物预防妇科肿瘤术后 DVT 的有效性和安全性进行网状 Meta 分析, 以期为临床实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究类型为随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs); ②研究对象为妇科肿瘤术后患者, 包括卵巢癌、宫颈癌及子宫内膜癌, 手术方式包括传统开腹手术及腹腔镜辅助手术; ③干预措施为药物治疗包括 LMWH 或 UH, 物理治疗包括 GCS 和 SCD; ④结局指标包括 DVT 发生率与出血事件发生率。

排除标准: ①重复发表文献; ②研究设计存在明显错误、统计方法不恰当; ③数据统计有明显错误或无法获取所需结局指标资料。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库中关于妇科恶性肿瘤术后使用 LMWH、UH、GCS、SCD 预防下肢 DVT 的 RCT, 检索时限均从建库至 2021 年 3 月 31 日。中文检索词包括: 宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、围手术期、手术、低分子肝素、普通肝素、逐级加压弹力袜、间歇充气加压装置、随机对照试验; 英文检索词包括: genital neoplasms、general surgical、intermittent pneumatic compression devices、sequential

compression devices、intermittent pneumatic compression、graduated compression stockings、deep venous thrombosis、venous thromboembolism、cervical cancer、ovarian cancer、endometrial cancer、low-molecular-weight heparin、heparin、randomized controlled trial 等。另外，手工检索相关文献的全文并追溯纳入文献的参考文献，补充未发现的信息。以 PubMed 为例，本研究检索策略如下（框 1）。

```
#1 "Genital neoplasms, female"[Mesh]
#2 general[All Fields] AND ("surgical procedures,
operative"[MeSH Terms] OR surgical[Text Word])
#3 "intermittent pneumatic compression devices"[MeSH
Terms] OR intermittent pneumatic compression
devices[Text Word]
#4 sequential compression devices
#5 "venous thromboembolism"[MeSH Terms] OR venous
thromboembolism[Text Word]
#6 "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical
cancer[Text Word]
#7 "ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ovarian cancer[Text
Word]
#8 "heparin"[MeSH Terms] OR heparin[Text Word]
#9 "endometrial neoplasms"[MeSH Terms] OR endometrial
cancer[Text Word]
#10 "heparin, low-molecular-weight"[MeSH Terms] OR low-
molecular-weight heparin[Text Word]
#11 "randomized controlled trial"[Publication Type] OR
"randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR
"randomized controlled trial"[All Fields]
#12 #1 OR #6 OR #7 OR #9
#13 #8 OR #10
#14 #3 OR #4
#15 #13 OR #14
#16 #12 AND #2 AND #15 AND #5 AND #11
```

框1 PubMed检索策略
Box 1. PubMed search strategy

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧，通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时通过阅读文题，排除不符合标准的文献后，进一步阅读文献摘要及全文确定是否

纳入。若文献资料欠缺，则通过电子邮件、电话联系原始研究者获取信息。资料提取的主要内容包括：①纳入研究的基本信息，包括研究题目、第一作者、研究国家、发表年限等；②研究对象的基线特征，包括病例数、患者基本情况（平均年龄、平均 BMI、静脉曲张患病率、静脉血栓个人史等）；③具体的干预措施；④偏倚风险评价的关键要素；⑤结局指标相关数据，如 DVT 发生率、出血事件发生率等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立采用 Cochrane RCT 偏倚风险评价工具^[8]，从随机序列生成、分配隐藏、参与者和研究人员的盲法、结局评估人员的盲法、结局数据不完整、选择性报告和其他偏倚来源等 7 个方面对纳入研究进行偏倚风险评价，如遇分歧则与第三位研究者协商解决。

1.5 统计学分析

所有结局均为二分类数据，采用 OR 值和 95%CI 为效应指标。采用 I^2 判断 Meta 分析研究间异质性的程度，若 $I^2 \leq 50\%$ ，采用固定效应模型，反之，选用随机效应模型。所有统计结果中， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

基于网络中传递性的基本假设，本研究以“环”为基础检测网状结果中可能存在的 inconsistency^[9]，当 $P < 0.05$ 时，认为该环存在 inconsistency，采用 inconsistency 模型进行数据统计；否则，认为环 inconsistency 不存在，采用 consistency 模型进行数据统计。本研究采用累积曲线下面积（surface under the cumulative ranking curve, SUCRA）值对所有干预进行汇总排名，以预测各干预措施疗效优劣^[10]。在网状关系图中，图中圆点代表干预措施，圆点间的实线代表干预措施间的直接比较，实线越粗，代表研究数越多。应用 RevMan 5.4 软件对数据进行直接比较，应用 Stata 14.0 软件进行网状 Meta 分析^[11]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 3 348 篇，经逐层筛选后，最终纳入 21 篇 RCT^[12-32]。其中英文 8 篇，中文 13 篇。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险结果

共纳入 21 项研究^[12-32]，涉及 4 007 例患者，其中 13 项研究来自中国。21 项研究均报道了

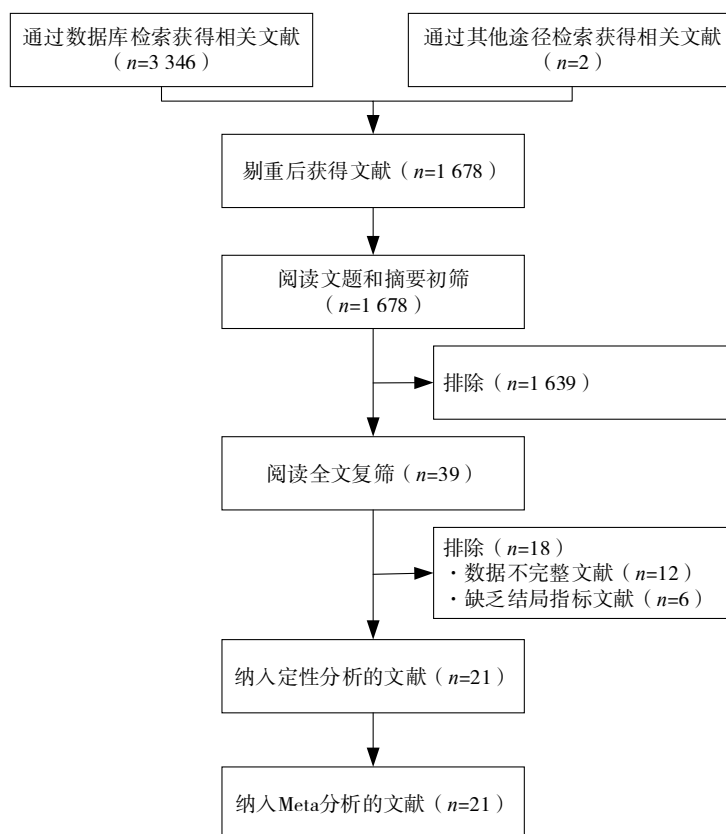


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart of literature screening

DVT 发生率，其中 5 项报道了出血事件发生率，纳入研究的基本特征见表 1。采用 Cochrane 的 RCT 偏倚风险评价工具对纳入研究进行质量评价，结果显示大多数研究质量为中等或偏低（表 2）。

2.3 直接Meta分析结果

5 项研究^[12-16]对比了 LMWH 和 UH 预防妇科肿瘤术后 DVT 的疗效。固定效应模型显示两者差异无统计学意义 [OR=1.21, 95%CI (0.85, 1.72), $P=0.29$]，进一步分析显示 LMWH 联合 SCD 或 GCS 的疗效优于单独使用 LMWH（表 3）。

2.4 网状Meta分析结果

2.4.1 下肢DVT发生率

图 2 显示，LMWH 与 UH 和空白对照比较的研究较多，其次是 LMWH 对比 LMWH 联合 SCD，LMWH 对比 LMWH 联合 GCS 的研究最少。21 项研究^[12-32]均报道了术后下肢 DVT 的发生率，异质性检验结果显示异质性较小。网状 Meta 分析结果显示，LMWH 联合 GCS 或 SCD 的疗效均优于单独使用 LMWH、GCS 或 GCS，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；而 LMWH 联合 GCS 与 LMWH 联合 SCD 间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。各

干预指标概率排序为 LMWH+GCS > LMWH+SCD > GCS > UH > SCD > LMWH（图 3）。

2.4.2 出血事件发生率

5 项研究^[10-11, 14, 16, 25]报道了出血事件发生率，图 4 显示 LMWH 对比 UH 的研究较多。异质性检验结果显示异质性较小，运用节点分析模型进行非一致性检验，显示研究间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。经一致性模型行网状 Meta 分析，结果显示 LMWH 与 UH [OR=1.74, 95%CI (0.57, 5.35), $P > 0.05$]、LMWH 联合 GCS 与 LMWH [OR=0.10, 95%CI (0.01, 1.20), $P > 0.05$] 在出血事件发生率方面差异均无统计学意义；直接比较 Meta 分析结果显示 LMWH 与 UH 在出血事件发生率上差异无统计学意义 [OR=0.58, 95%CI (0.28, 1.20), $P > 0.05$]，见表 4。各干预指标概率排序为 LMWH+GCS > LMWH > UH（图 5）。

2.5 发表偏倚

以 DVT 发生率为结局指标进行发表偏倚分析，漏斗图见图 6。结果显示纳入文献数集中于中线两侧，漏斗图基本对称，提示纳入文献存在发表偏倚的可能性小。

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic characteristics of included literature

纳入研究	国家地区	样本量 (T/C, 例)	干预措施 (T vs. C)	年龄 (岁)	平均BMI (kg/m ²)	DVT病例数 (T/C, 例)	出血事件病例数 (T/C, 例)	静脉曲张患病率 (%)
Fricker 1988 ^[12]	法国	40/40	LMWH vs. UH	57.6	24.8	2/4	4/12	43.7
Samama 1988 ^[13]	法国	402/401	LMWH vs. UH	56.7	-	66/56	9/9	-
Von 1997 ^[14]	德国	28/32	LMWH vs. UH	58	-	6/7	-	-
Ward 1998 ^[15]	澳大利亚	271/281	LMWH vs. UH	55	-	5/1	-	-
Baykal 2001 ^[16]	土耳其	47/55	LMWH vs. UH	57.4	-	0/0	0/0	-
Maxwell 2001 ^[17]	美国	105/106	LMWH vs. SCD	69	27.5	2/1	-	42.2
Bergqvist 2002 ^[18]	欧洲	165/167	LMWH vs. No treatment	65.5	25	8/20	13/9	12.3
Nagata 2015 ^[19]	日本	16/14	LMWH联合SCD vs. SCD	57.1	22.3	1/3	-	-
郑虹 2014 ^[20]	中国	123/124	LMWH联合GCS vs. GCS	50.7	24.8	1/10	-	-
龚姗 2020 ^[21]	中国	65/65	LMWH联合SCD vs. LMWH	55	22.25/21.41	1/5	-	-
莫金凤 2020 ^[22]	中国	42/42	LMWH联合SCD vs. LMWH	51	-	1/7	-	-
徐淑云 2020 ^[23]	中国	130/130	LMWH联合SCD vs. LMWH	48.3	-	4/12	-	-
余佳佳 2020 ^[24]	中国	42/41	LMWH联合SCD vs. SCD	55	-	2/9	-	-
张沛 2018 ^[25]	中国	41/41	LMWH vs. No treatment	55	-	1/3	-	-
余鸿标 2018 ^[26]	中国	40/40/40	LMWH vs. LMWH联合GCS vs. No treatment	51.34	-	8/1/12	-	-
朱景瑞 2018 ^[27]	中国	40/40	LMWH联合GCS vs. No treatment	53/55	-	2/9	2/11	-
孙会敏 2018 ^[28]	中国	33/33	LMWH vs. No treatment	52	-	0/4	-	-
金微微 2018 ^[29]	中国	30/30	LMWH vs. GCS	61	-	6/1	-	-
李晓娟 2018 ^[30]	中国	113/112	LMWH vs. SCD	58.64/57.65	27	14/15	-	-
许美华 2015 ^[31]	中国	50/50	LMWH联合SCD vs. No treatment	49.24/49.9	-	1/9	-	-
李文洲 2013 ^[32]	中国	150/150	LMWH联合SCD vs. SCD	42-57	-	3/1	-	-

注：T指干预组；C指对照组；LMWH指低分子肝素；SCD指间歇充气加压装置；GCS指逐级加压弹力袜；No treatment指安慰剂或不使用抗凝药物或常规护理；DVT指下肢深静脉血栓形成；VTE指静脉血栓栓塞症；-：未报告

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 2. The risk of bias assessment results of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
Fricke 1988 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Samama 1988 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	基本完整	不清楚	不清楚
Von 1997 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Ward 1998 ^[15]	计算机随机	不清楚	单盲	基本完整	不清楚	不清楚
Baykal 2001 ^[16]	计算机随机	不清楚	双盲	基本完整	否	不清楚
Maxwell 2001 ^[17]	计算机随机	不清楚	单盲	基本完整	否	不清楚
Bergqvist 2002 ^[18]	地区随机	不清楚	双盲	基本完整	不清楚	不清楚
Nagata 2015 ^[19]	计算机随机	不清楚	双盲	基本完整	不清楚	不清楚
郑虹 2014 ^[20]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
龚姗 2020 ^[21]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
莫金凤 2020 ^[22]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
徐淑云 2020 ^[23]	不清楚	不清楚	不清楚	基本完整	不清楚	不清楚
余佳佳 2020 ^[24]	随机数字表	不清楚	不清楚	基本完整	不清楚	不清楚
张沛 2018 ^[25]	随机数字表	不清楚	不清楚	基本完整	不清楚	不清楚
余鸿标 2018 ^[26]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
朱景瑞 2018 ^[27]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
孙会敏 2018 ^[28]	不清楚	不清楚	不清楚	基本完整	不清楚	不清楚
金微微 2018 ^[29]	不清楚	不清楚	双盲	基本完整	不清楚	不清楚
李晓娟 2018 ^[30]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
许美华 2015 ^[31]	不清楚	不清楚	不清楚	基本完整	不清楚	不清楚
李文洲 2013 ^[32]	不清楚	不清楚	不清楚	基本完整	不清楚	不清楚

表3 不同干预措施下术后下肢DVT发生率对比的Meta分析结果 (OR, 95% CI)

Table 3. Pairwise Meta-analysis results for deep vein thrombosis under different interventions (OR, 95%CI)

LMWH	0.84 (0.59, 1.20)	1.02 (0.53, 1.97)	0.80 (0.41, 1.56)	0.18 (0.06, 0.57)	0.23 (0.11, 0.48)	2.23 (1.34, 3.69)
1.21 (0.85, 1.72)	UH	1.21 (0.57, 2.57)	0.95 (0.44, 2.03)	0.22 (0.07, 0.71)	0.28 (0.12, 0.62)	2.65 (1.43, 4.92)
0.99 (0.47, 2.07)	-	SCD	0.78 (0.30, 2.00)	0.18 (0.05, 0.66)	0.23 (0.10, 0.51)	2.18 (0.97, 4.92)
7.25 (0.82, 64.46)	-	-	GCS	0.23 (0.07, 0.77)	0.29 (0.11, 0.78)	2.80 (1.23, 6.37)
9.75 (1.16, 82.11)	-	-	10.71 (1.35, 84.93)	LMWH plus GCS	1.28 (0.34, 4.80)	12.24 (4.03, 37.13)
4.34 (1.74, 10.82)	-	4.50 (1.43, 14.15)	-	-	LMWH plus SCD	9.60 (4.21, 21.90)
0.42 (0.25, 0.70)	-	-	-	0.11 (0.03, 0.39)	0.07 (0.02, 0.33)	Control

注：左下为直接Meta分析结果，右上为网状Meta分析结果；LMWH指低分子肝素；UH指普通肝素；SCD指间歇充气加压装置；GCS指逐级加压弹力袜

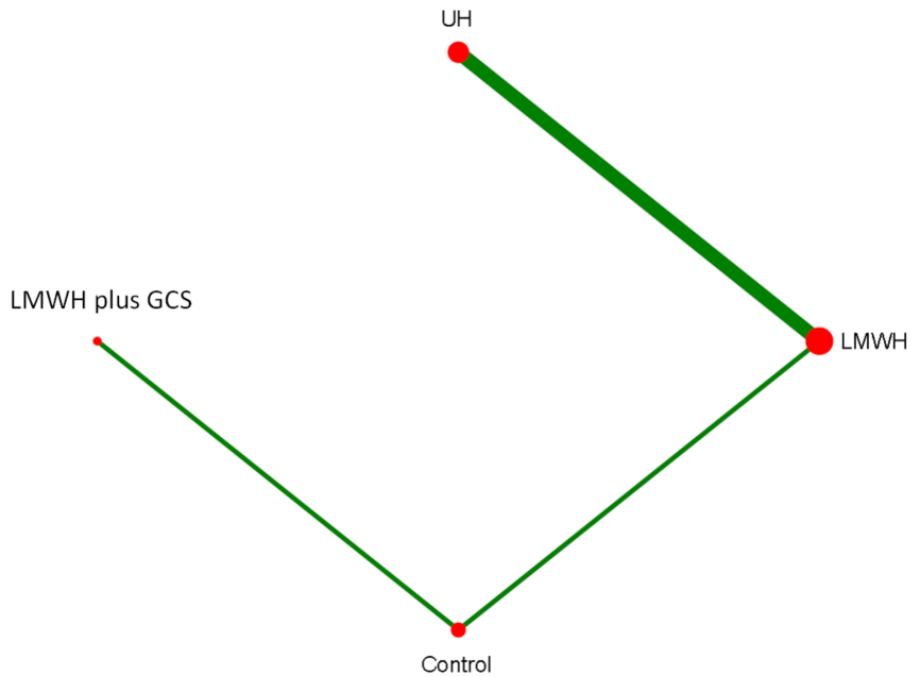


图2 各干预措施下肢DVT发生率对比的网状关系图

Figure 2. Network of eligible comparisons for efficacy of deep venous thrombosis

注: LMWH指低分子肝素; UH指普通肝素; SCD指间歇充气加压装置; GCS指逐级加压弹力袜

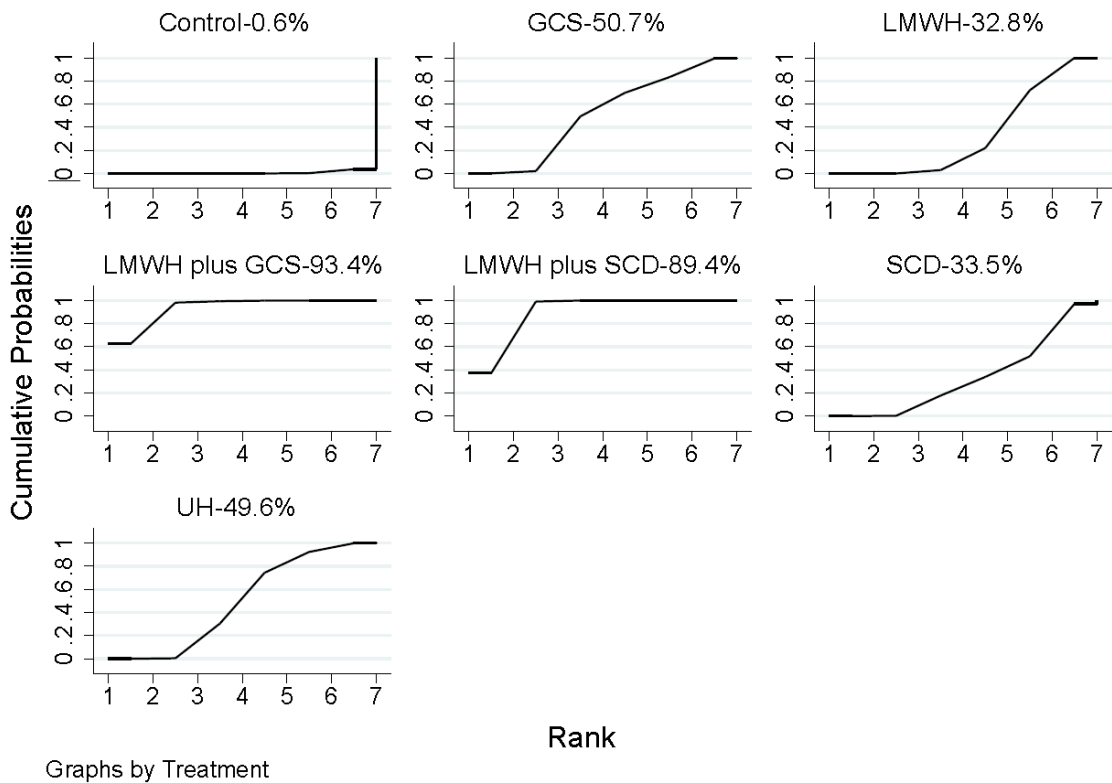


图3 各干预指标对于下肢DVT的概率排序图

Figure 3. The SUCRA curve of efficacy for deep venous thrombosis

注: LMWH指低分子肝素; UH指普通肝素; SCD指间歇充气加压装置; GCS指逐级加压弹力袜

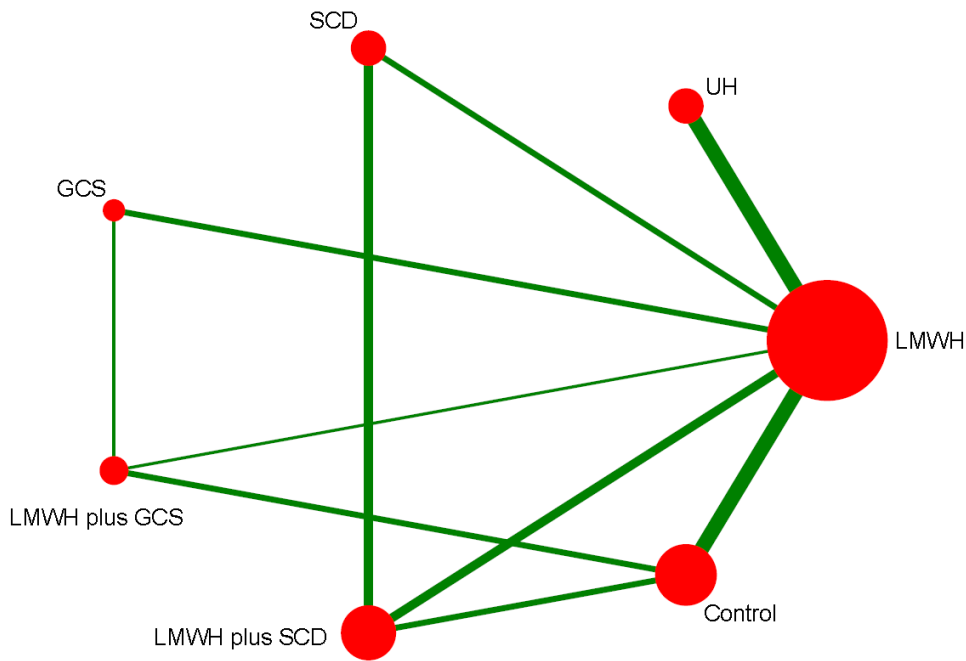


图4 各干预措施下出血事件发生率对比的网状关系图

Figure 4. Network of eligible comparisons for efficacy of bleeding event

注：LMWH指低分子肝素；UH指普通肝素；SCD指间歇充气加压装置；GCS指逐级加压弹力袜

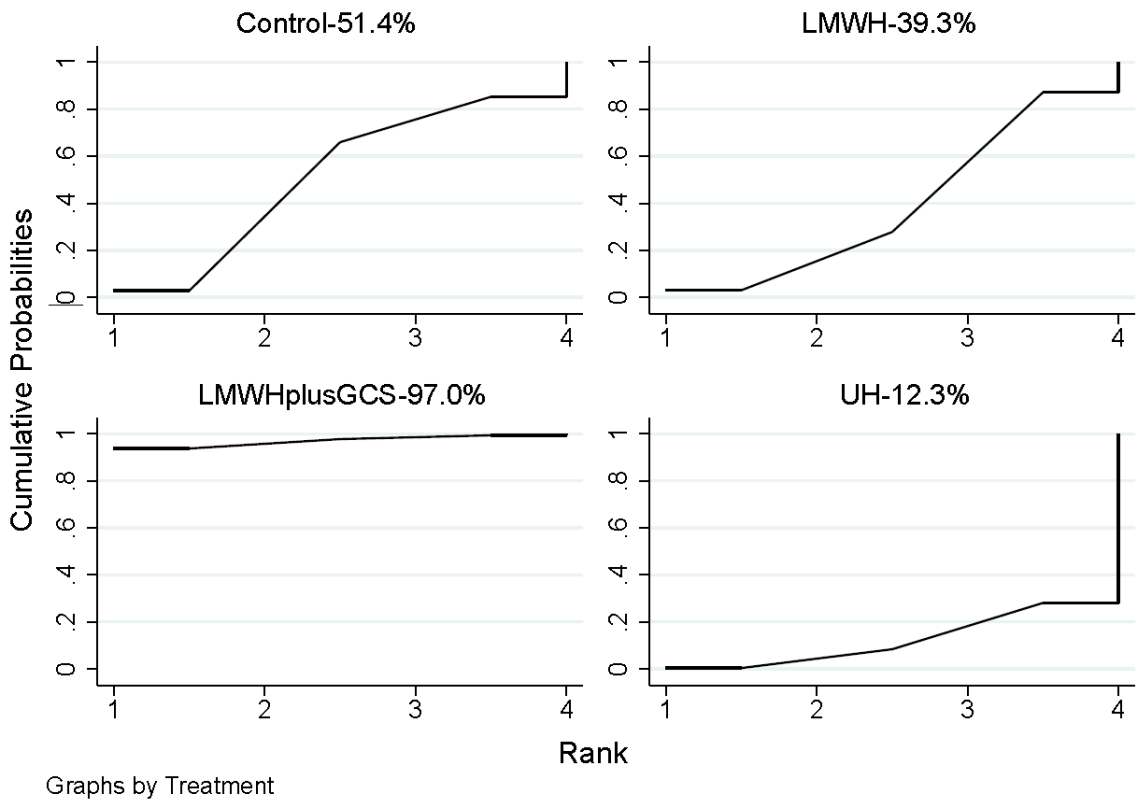


图5 各干预指标对于出血事件发生的概率排序图

Figure 5. The SUCRA curve of efficacy for bleeding event

注：LMWH指低分子肝素；UH指普通肝素；SCD指间歇充气加压装置；GCS指逐级加压弹力袜

表4 不同干预措施下术后出血事件发生率对比的Meta分析结果 (OR, 95% CI)

Table 4. Meta-analysis results of the incidence of postoperative bleeding events under different interventions (OR, 95% CI)

LMWH	1.74 (0.57, 5.35)	0.10 (0.01, 1.20)	0.70 (0.15, 3.18)
0.58 (0.28, 1.20)	UH	0.06 (0.00, 0.88)	0.40 (0.06, 2.65)
-	-	LMWH plus GCS	7.21 (0.96, 54.05)
1.44 (0.60, 3.43)	-	0.14 (0.03, 0.68)	Control

注：左下为直接比较Meta分析结果，右上为网状Meta分析结果；LMWH指低分子肝素；UH指普通肝素；SCD指间歇充气加压装置；GCS指逐级加压弹力袜

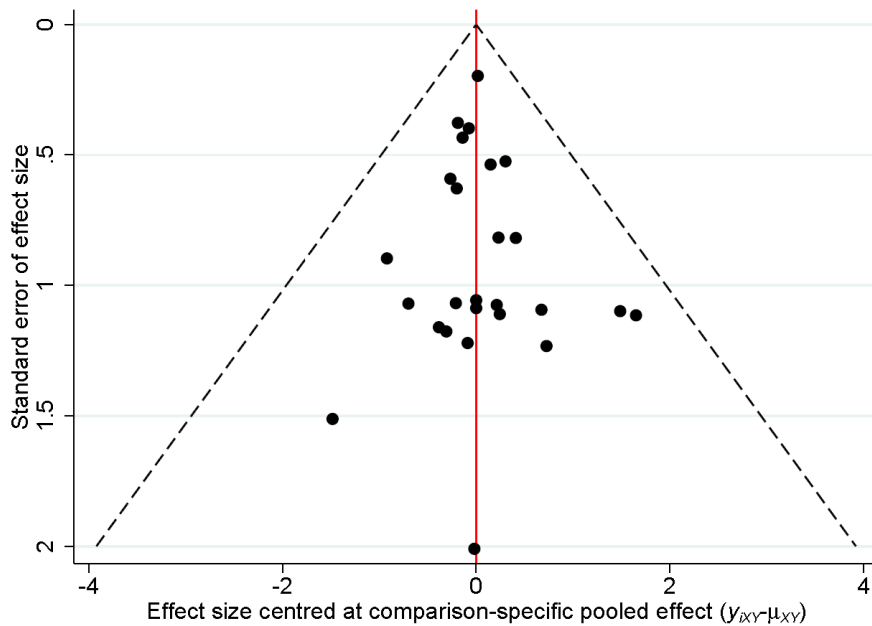


图6 基于DVT发生率为结局指标的漏斗图

Figure 6. Funnel plot based of deep venous thrombosis incidence rate

3 讨论

目前预防 DVT 的措施主要有物理干预和药物预防。本研究结果显示，LMWH 联合 GCS 或 SCD 预防妇科肿瘤术后患者 DVT 的疗效最佳；LMWH 与 UH 预防 DVT 的疗效相似，且两种药物出血风险对比未见明显差异。

DVT 主要发病机制为血液高凝、血管内膜损伤和血液瘀滞。女性患者盆腔血管丰富，妇科肿瘤外科手术会对淋巴结进行清扫，易导致血管损伤，而术前禁食水、灌肠等操作会造成患者脱水，血液浓缩。此外，术中麻醉、术后长期卧床，也可能使下肢静脉回流缓慢，血液瘀滞。相关研究发现，恶性肿瘤患者 DVT 和 PE 的风险较常人高 2~7 倍^[4]。年龄是 VTE 发病的独立危险因素，大部分妇科肿瘤患者年龄较大，发生 VTE 风险增

高。临床工作中常使用不同量表对患者进行风险评估^[31]，并采取相应的 VTE 预防策略，如低风险患者术后应尽早下床活动，中风险患者采用物理干预或药物预防，高风险患者则采用药物联合物理干预的序贯治疗。

在药物预防中，LMWH 应用广泛，其作用机制主要是通过增强抗凝血酶Ⅲ与凝血因子 Va 和凝血酶的亲和力，导致凝血酶加速失活，达到预防血栓形成的作用^[32]。而 UH 需要凝血酶原时间检测，繁琐耗时且增加患者经济负担。在物理干预措施中 GCS 能有效促进静脉血液回流，通过在脚踝部建立最大支撑，使脚踝至大腿压力逐级减小，压力的循序渐进可有效增加静脉回流速度，减少血流瘀滞。SCD 通过充气气囊挤压下肢血管、肌肉及淋巴管，促使血液回流速度加快，压力降低时静脉血管迅速充盈，通过加压、减压的方式

增加血液回流速度,防止血流淤滞,预防 DVT。除有明显药物治疗禁忌证外,目前各国指南均不推荐单用物理干预方法预防 DVT。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南未明确指出需给予患者物理干预,但 NCCN 指南推荐使用 GCS 或 SCD。此外, Dainty 等研究发现,对高危妇科肿瘤患者给予 LMWH 联合 SCD 的干预策略具有最佳成本效益^[33]。本研究亦发现, LMWH 联合 GCS 或 SCD 对预防妇科肿瘤术后患者 DVT 的疗效最佳。

在临床工作中, GCS 或 SCD 均容易获得, SCD 针对不同患者可重复使用,有效降低患者经济负担,更易被患者接受。而 GCS 价格较为昂贵,且需要根据患者腿型、皮肤特点等选择不同长短的弹力袜,否则难以达到预期效果。

本研究存在一定局限性:①纳入文献没有对具体类型的肿瘤和手术方式进行报告,传统的开腹手术和腹腔镜手术有可能会影响结果的准确性;②未报告术中是否行淋巴结清扫,淋巴清扫会增加血管损伤风险、延长手术时间,可能会对结果造成影响;③各研究随访时间各不相同,难以统一限定随访时间。

综上所述, LMWH 联合 GCS 或 SCD 是预防妇科肿瘤患者术后 DVT 的最佳方式,两者疗效相当。 LMWH 和 UH 均可作为药物预防方式,且两者出血风险相似。在临床工作中需根据患者的具体病情,医疗机构的条件合理选择预防方式。未来应开展更多大样本、高质量、多中心的 RCT,进一步提高妇科肿瘤患者 DVT 预防的有效性和安全性。

参考文献

- 1 Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis[J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1712-1723. DOI: [10.1182/blood-2013-04-460121](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121).
- 2 Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(1): 57-65. DOI: [10.1160/TH15-08-0686](https://doi.org/10.1160/TH15-08-0686).
- 3 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(6): 809-815. DOI: [10.1001/archinte.160.6.809](https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809).
- 4 Sevestre MA, Soudet S. Epidemiology and risk factors for cancer-associated thrombosis[J]. *J Med Vasc*, 2020, 45(6S): 6S3-6S7. DOI: [10.1016/S2542-4513\(20\)30513-7](https://doi.org/10.1016/S2542-4513(20)30513-7).
- 5 Barber EL, Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic oncology surgery[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2): 420-427. DOI: [10.1016/j.ygyno.2016.11.036](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.11.036).
- 6 Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, et al. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology[J]. *Clin Med Res*, 2010, 8(3-4): 168-172. DOI: [10.3121/cm.2009.866](https://doi.org/10.3121/cm.2009.866).
- 7 Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(10): 1181-1201. DOI: [10.6004/jncn.2021.0047](https://doi.org/10.6004/jncn.2021.0047).
- 8 The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0[EB/OL]. (2011-03) [2021-10-12]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>.
- 9 张超, 鄢金柱, 孙凤, 等. 网状 Meta 分析一致性的鉴别与处理方法 [J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(7): 884-888. [Zhang C, Yan JZ, Sun F, et al. Differentiation and handling of homogeneity in network meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2014, 14(7): 884-888.] DOI: [10.7507/1672-2531.20140146](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20140146).
- 10 Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(2): 163-171. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2010.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.016).
- 11 曾宪涛, 张超, 邝心颖, 等. 基于使用的网状 Meta 分析软件的比较研究与选择 [J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(10): 1270-1275. [Zeng XT, Zhang C, Kuang XY, et al. Software for network Meta-analysis: a usage-based comparative study[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2014, 14(10): 1270-1275.] DOI: [10.7507/1672-2531.20140204](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20140204).
- 12 Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications

- of abdominal oncological surgery[J]. *Eur J Clin Invest*, 1988, 18(6): 561–567. DOI: [10.1111/j.1365-2362.1988.tb01268.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1988.tb01268.x).
- 13 Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis[J]. *Br J Surg*, 1988, 75(2): 128–131. DOI: [10.1002/bjs.1800750213](https://doi.org/10.1002/bjs.1800750213).
- 14 von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy[J]. *Thromb Haemost*, 1997, 77(3): 456–461. DOI: [10.1055/s-0038-1655988](https://doi.org/10.1055/s-0038-1655988).
- 15 Ward B, Pradhan S. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1998, 38(1): 91–92. DOI: [10.1111/j.1479-828x.1998.tb02968.x](https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1998.tb02968.x).
- 16 Baykal C, Al A, Demirtaş E, et al. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2001, 22(2): 127–130. DOI: [10.1016/S0959-8049\(00\)00373-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00373-7).
- 17 Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 98(6): 989–995. DOI: [10.1016/S0029-7844\(01\)01601-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01601-5).
- 18 Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(13): 975–980. DOI: [10.1056/NEJMoa012385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012385).
- 19 Nagata C, Tanabe H, Takakura S, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(9): 1440–1448. DOI: [10.1111/jog.12740](https://doi.org/10.1111/jog.12740).
- 20 郑虹, 高雨农, 燕鑫, 等. 术后应用低分子肝素联合逐级加压弹力袜预防妇科恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞性疾病[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(1): 39–42. [Zheng H, Gao YN, Yan X, et al. Prophylactic use of low molecular weight heparin in combination with graduated compression stockings in post-operative patients with gynecologic cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2014, 36(1): 39–42.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.01.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.01.009).
- 21 龚姗, 金海红, 姜丽, 等. 妇科恶性肿瘤患者腹腔镜术后应用空气压力波治疗仪联合低分子肝素钙注射液预防下肢深静脉血栓形成的疗效观察[J]. *中国性科学*, 2020, 29(12): 43–46. [Gong S, Jin HH, Jiang L, et al. Therapeutic effect of air pressure combined with low molecular heparin calcium injection on prevention of lower extremity deep venous thrombosis in patients with gynecological malignant tumor after laparoscopic surgery[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2020, 29(12): 43–46.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-1993.2020.12.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1993.2020.12.014).
- 22 莫金凤. 低分子肝素联合气压治疗在腹腔镜妇科恶性肿瘤术后血栓性疾病的防治临床疗效观察[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(21): 117–119, 155. [Mo JF. Observation of the clinical efficacy of low molecular weight heparin combined with air pressure treatment in preventing and treating thrombotic diseases after laparoscopic surgery for gynecological malignant tumors[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2020, 10(21): 117–119, 155.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-0616.2020.21.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-0616.2020.21.033).
- 23 徐淑云. 间歇式充气压力泵预防妇科恶性肿瘤患者术后下肢深静脉血栓的疗效[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(31): 56–57. [Xu SY. Effect of intermittent pneumatic pressure pump on prevention of venous thrombosis of lower extremity after gynecological malignant tumor surgery[J]. *Guide of China Medicine*, 2020, 18(31): 56–57.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2020.31.025](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2020.31.025).
- 24 余佳佳. 低分子肝素钙联合逐级加压弹力袜对预防妇科肿瘤术后患者下肢深静脉血栓的影响[J]. *医疗装备*, 2020, 33(13): 177–178. [Yu JJ. Effect of low molecular weight heparin calcium combined with stepwise compression elastic stockings on prevention of deep vein thrombosis of lower extremities in patients after gynecological tumor surgery[J]. *Chinese Journal of Medical Device*, 2020, 33(13): 177–178.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-2376.2020.13.099](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2376.2020.13.099).
- 25 张沛, 侯青霞. 低分子肝素钙在妇科肿瘤腹腔镜术后深静脉血栓预防中应用价值观察[J]. *海峡药学*, 2018, 30(12): 141–143. [Zhang P, Hou QX. Application value of low molecular weight heparin calcium in the prevention of deep vein thrombosis after laparoscopic gynecological tumor surgery[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2018,

- 30(12): 141–143.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2018.12.067](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2018.12.067).
- 26 余鸿标, 唐杰, 杜敏, 等. 弹力袜配合依诺肝素钠联合气压治疗仪治疗在预防妇科恶性肿瘤术后并发 DVT 中的效果观察 [J]. 中国临床新医学, 2018, 11(11): 1122–1124. [Yu HB, Tang J, Du M, et al. Effect of elastic stockings combined with enoxaparin sodium and barometric pressure therapy on prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with gynecological malignant tumors[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2018, 11(11): 1122–1124.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-3806.2018.11.15](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-3806.2018.11.15).
- 27 朱景瑞, 夏宾. 低分子肝素钙联合逐级加压弹力袜预防妇科恶性肿瘤患者术后下肢深静脉血栓的临床研究 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45(22): 7–9, 13. [Zhu JR, Xia B. Clinical study of low molecular weight heparin calcium combined with graduated compression stockings in preventing deep venous thrombosis of lower extremity in postoperative patients with gynecological malignant tumors[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2018, 45(22): 7–9, 13.] DOI: [10.3760/ema.j.issn.1674-4756.2018.22.003](https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1674-4756.2018.22.003).
- 28 孙会敏, 李风芹, 郝学平. 低分子肝素钙对妇科腹腔镜术后深静脉血栓的预防效果观察 [J]. 中国医学工程, 2018, 26(8): 109–111. [Sun HM, Li FQ, Hao XP. Observation of the preventive effect of low molecular weight heparin calcium on deep vein thrombosis after gynecological laparoscopy[J]. China Medical Engineering, 2018, 26(8): 109–111.] DOI: [10.19338/j.issn.1672-2019.2018.08.029](https://doi.org/10.19338/j.issn.1672-2019.2018.08.029).
- 29 金微微, 汝薇. 弹力袜在妇科肿瘤病人术后的应用 [J]. 黑龙江医药科学, 2018, 41(4): 90–91. [Jin WW, Ru W. Application of elastic stockings in gynecological tumor patients after operation[J]. Heilongjiang Medicine and Pharmacy, 2018, 41(4): 90–91.] DOI: [CNKI:SUN:KXJY.0.2018-04-042](https://doi.org/CNKI:SUN:KXJY.0.2018-04-042).
- 30 李晓娟, 周勤, 张红卫, 等. 围术期干预对妇科恶性肿瘤患者术后下肢深静脉血栓形成的预防效果评价 [J]. 中国病案, 2018, 19(2): 108–112. [Li XJ, Zhou Q, Zhang HW, et al. Prevention effect of perioperative intervention on deep vein thrombosis in lower extremity of gynecologic malignant tumor patients[J]. Chinese Medical Record, 2018, 19(2): 108–112.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2566.2018.02.038](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2566.2018.02.038).
- 31 许美华, 邱锡坚, 陈县, 等. 低分子肝素钙联合气压波治疗仪预防卵巢癌术后下肢深静脉血栓形成的临床观察 [J]. 广东医学院学报, 2015, 33(1): 110–112. [Xu MH, Qiu XJ, Chen X, et al. Clinical observation on the application of low molecular heparin calcium combined with air pressure therapy in prevention of deep venous thrombosis[J]. Journal of Guangdong Medical College, 2015, 33(1): 110–112.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-4057.2015.01.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4057.2015.01.032).
- 32 李文洲, 吴伶俐, 王召云. 低分子肝素在妇科肿瘤术后预防下肢深静脉血栓中的作用 [J]. 福建医药杂志, 2013, 35(6): 91–93. [Li WZ, Wu LL, Wang ZY. The role of low molecular weight heparin in the prevention of lower extremity deep venous thrombosis after gynecological tumor surgery[J]. Fujian Medical Journal, 2013, 35(6): 91–93.] DOI: [CNKI:SUN:FJYY.0.2013-06-047](https://doi.org/CNKI:SUN:FJYY.0.2013-06-047).
- 33 Dainty L, Maxwell GL, Clarke–Pearson DL, et al. Cost-effectiveness of combination thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology surgery[J]. Gynecol Oncol, 2004, 93(2): 366–373. DOI: [10.1016/j.ygyno.2004.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.02.004).

收稿日期: 2021 年 12 月 05 日 修回日期: 2022 年 01 月 06 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 姚书婷, 鄢金柱, 柯玉芳, 等. 低分子肝素联合物理治疗预防妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓形成的网状 Meta 分析 [J]. 医学新知, 2022, 32(2): 108–119. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202109007](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202109007)
Yao ST, Yan JZ, Ke YF, et al. Low molecular weight heparin plus physiotherapy techniques in prevention of deep vein thrombosis in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery: a network Meta-analysis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(2): 108–119. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202109007](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202109007)