新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年肺栓塞患者的网状Meta分析

李晴欢[1a,2]，李海峰[1b]，张玲[1a]，朱家丽[2]，佟晓娜[1a]，张阳[1a]，方春月[1a,2]（1. 云南省第三人民医院，a. 药剂科，b. 呼吸与危重症医学科，云南 昆明 650011；2. 大理大学药学院，云南 大理 671000）

[摘要] **目的：**中老年肺栓塞患者出血风险高，临床选择新型口服Ⅹa因子抑制剂存在疗效与安全性决策困境，该研究旨在为临床个体化用药提供循证依据。**方法：**检索多种中英文数据库，搜集建库至2025年11月24日相关随机对照试验（randomized controlled trials，RCTs），研究已在PROSPERO注册（CRD420251186099），评估文献质量后用Stata 16.0软件进行网状Meta分析。**结果：**纳入28项RCTs（73 764名患者），结果显示利伐沙班临床总有效率较优；阿哌沙班出血发生率低于其余两种药物，艾多沙班大出血及临床相关非大出血发生率低于利伐沙班。**结论：**利伐沙班对中老年肺栓塞患者临床疗效更佳，阿哌沙班安全性更具优势，临床应结合患者出血风险等情况个体化选药。

[关键词] 新型口服Ⅹa因子抑制剂；中老年肺栓塞患者；有效性；安全性；网状Meta分析
[中图分类号] R973 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213（2026）17-2011-08 DOI：10.13286/j.1001-5213.2026.17.07

Network Meta-analysis of novel oral factor Ⅹa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism in middle-aged and older adults

LI Qinghuan[1a,2], LI Haifeng[1b], ZHANG Ling[1a], ZHU Jiali[2], TONG Xiaona[1a], ZHANG Yang[1a], FANG Chunyue[1a,2]（1a. Department of Pharmacy, 1b. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan Kunming 650011, China; 2. College of Pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671000, China）

ABSTRACT: OBJECTIVE Middle-aged and older patients with pulmonary embolism are at high risk of bleeding, and the selection of novel oral factor Ⅹa inhibitors often involves a therapeutic trade-off between efficacy and safety. This study aimed to provide evidence-based support for individualized clinical decision-making. **METHODS** Multiple Chinese and English databases were searched for relevant randomized controlled trials (RCTs) published up to November 24, 2025. The study was registered in PROSPERO (CRD420251186099). After assessing the methodological quality of the included literature, a network meta-analysis was performed using Stata 16.0. **RESULTS** A total of 28 RCTs involving 73 764 patients were included. The results showed that rivaroxaban was associated with a higher overall clinical response rate. The incidence of bleeding was lower with apixaban than with the other two drugs. The incidence of major bleeding and clinically relevant non-major bleeding was lower with edoxaban than with rivaroxaban. **CONCLUSION** Rivaroxaban appears to provide better clinical efficacy in middle-aged and older patients with pulmonary embolism, whereas apixaban offers a safety advantage. In clinical practice, drug selection should be individualized according to factors such as the patient's bleeding risk.

KEY WORDS: novel oral factor Ⅹa inhibitors; middle-aged and older patients with pulmonary embolism; efficacy; safety; network Meta-analysis

肺栓塞（pulmonary embolism，PE）是由血栓阻塞肺动脉或其分支引起的严重心血管疾病，传统治疗主要为华法林等维生素K拮抗剂长期抗凝及急性期使用低分子量肝素，近年来新型口服Ⅹa因子抑制剂因便捷、安全逐渐成为PE治疗新选择[1]。

新型口服Ⅹa因子抑制剂通过抑制凝血因子Ⅹa发挥作用，较传统维生素K拮抗剂无需常规监测、药物食物相互作用少[2]。虽有研究证实新型口服抗凝药（novel oral anticoagulants，NOACs）有效安全[3-4]，但目前国内外针对中老年PE患者的3种Ⅹa因子抑制剂直接头对头研究极少，尚无统一结论，临床决策存在困惑。中老年患者出血风险高、药物耐受性特殊，合理选择抗凝方案至关重要[5]。网状Meta分析可整合间接证据，因此本研究聚焦中老年群体，通过该方法比较3种药物的有效性与安全性，为临床个体化治疗提供支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象 诊断为PE且年龄≥45岁的患者。

[作者简介] 李晴欢，女，硕士，研究方向：临床药学 [通信作者] 佟晓娜，女，硕士，副主任药师，硕士生导师，研究方向：临床药学、呼吸系统疾病

1.2　研究方法

1.2.1　纳入标准

（1）研究类型　公开发表的RCT，语种限定为中文和英文。

（2）干预措施　试验组：利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班中的任意一种；对照组：非新型口服Ⅹa因子抑制剂。用法用量及疗程不限。

（3）结局指标　主要结局指标：临床总有效率；次要结局指标：大出血、临床相关非大出血及小出血发生率。

1.2.2　排除标准　会议摘要、研究方案和理论文章；以预防为目的使用新型口服Xa因子抑制剂的患者；重复研究；无法提取结局指标的研究；非中英文文献。

1.2.3　文献检索策略　建立标准化检索策略，通过计算机检索中文数据库：中国知网（CNKI）、万方（Wanfang）、维普（VIP）、中国生物医学文献服务系统（SinoMed 3. 0）；外文数据库：PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase，检索时限为建库至2025年11月24日。该研究方案已在国际系统评价前瞻性注册库（International Prospective Register of Systematic Reviews，PROSPERO）注册，注册号：CRD420251186099。

1.2.4　文献筛选与资料提取　2名研究者独立筛选文献、提取数据并交叉核对，分歧时由第三方裁定。采用EndNote 21管理文献，去重后先阅读摘要初筛，再通读全文确定最终纳入文献。提取内容包括：作者、年份、研究类型、试验组与对照组基线（样本量、年龄）、干预措施、疗程及结局指标。

1.2.5　文献质量评价　采用Cochrane风险偏倚评估工具（含随机序列产生、分配隐藏、研究对象/研究者盲法、结局评估盲法、不完整结局数据、选择性报告、其他偏倚7个维度，评级为低/不清楚/高偏倚风险，对应绿/黄/红）及JADAD评分量表[从研究设计、实施、结果报告3维度量化评分，≥8分为A级（高质量）、6～7分为B级（中等质量）、4～5分为C级（低质量）、≤3分为D级（极低质量）]评价纳入研究质量，由两名研究者独立评分并交叉核对。

1.3　统计学处理　采用RevMan 5. 4软件评估文献偏倚风险并绘制偏倚风险图；使用Stata 16. 0软件开展网状Meta分析，绘制网络证据图，整合两两比较结果，若各干预措施间存在闭合环，则运用不一致性模型进行全局不一致性检验；若研究间未形成闭合环，表明仅存在间接比较结果，默认在一致性模型下进行分析。计算累积概率排序曲线下面积（surface under cumulative ranking curve，SUCRA）值并作图，比较各干预措施的有效性与安全性；绘制比较-校正漏斗图判断发表偏倚及小样本效应。计数资料以比值比（OR）及95%置信区间（95% CI）表示，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　文献筛选结果　共检索到922篇文献，筛选后最终纳入28篇文献。文献筛选流程见图1。

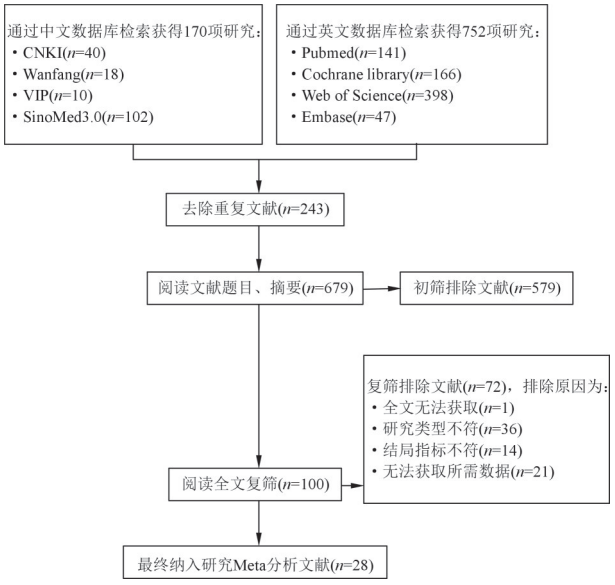


图1　网状Meta分析中英文文献检索和筛选流程图

Fig 1　Flowchart for the search and screening of Chinese and English literature in a network Meta-analysis

2.2　纳入研究的基本特征　最终纳入28篇文献，共73 764例患者，各文献至少含1项符合标准的结局指标，中英文研究基本特征见表1、表2。

2.3　文献质量评价

2.3.1　Cochrane偏倚风险评估　采用Cochrane风险偏倚评估工具对纳入的28篇文献进行质量评价，结果见图2。在随机序列生成方面，23篇研究判断为低偏倚风险[6-8, 10-11, 13-24, 26-29, 31-32]；在分配隐藏方面，12篇研究判断为低偏倚风险[14-17, 19-24, 26, 29]，而有16篇研究的偏倚风险不清楚[6-13, 18, 25, 27-28, 30-32]；在研究者和受试者施盲方面，有18篇研究未采用盲法[6-14, 17-18, 25, 27-32]，因此判断为偏倚风险较高；在结果评估者施盲方面，16篇研究判断为低偏倚风险[14-16, 18-24, 26-27, 29-30, 32-33]；在结果数据完整性方面，25篇研究判断为低偏倚风险[6-24, 26-29, 32-33]；在选择性报告研究结果方面，25篇研究判断为低偏倚风险[6-24, 26-30, 32]；有18项研究存在其他偏倚来源[6-13, 17, 20-21, 23, 26-29, 32-33]。

2.3.2　JADAD评分　JADAD评分结果显示，在

表 1 纳入中文研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of the included Chinese studies

第一作者及发表年份	疾病类型	例数	年龄/岁（$\bar{x}\pm s$）		性别/例（男/女）		干预措施		疗程	结局指标
		试验组/对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
于鸿敏 2021[6]	急性PE	48/48	54.13±6.85	53.84±6.91	25/23	26/22	Api 2.5 mg bid＋Ret	War 2.5 mg qd＋Ret	3个月	①②④
谢函君 2020[7]	老年晚期肺癌合并PE	42/42	73.16±3.49	73.48±3.41	28/14	27/15	Riv 10 mg qd＋LMC 5 000 U qd	War 3 mg qd＋LMC 5 000 U qd	3个月	①②
张敏霞 2018[8]	老年急性PE	52/52	72.0±2.6	72.6±2.6	24/28	27/25	Riv 10 mg qd＋LMC 5 000 U qd	War 3 mg qd＋LMC 5 000 U qd	3～6个月	①
李春艳 2020[9]	老年急性PE	37/37	63.62±1.12	63.65±1.13	20/17	21/16	Riv 10 mg qd＋LMC 5 000 U qd	LMC 5 000 U qd	3个月	①
杨金方 2022[10]	老年急性PE	64/63	64.86±5.25	64.02±5.17	35/29	33/30	Riv 20 mg qd＋LMC 100 U·kg^{-1} q12 h	War 2.5 mg qd＋LMC 100 U·kg^{-1} q12 h	3个月	④
高海燕 2022[11]	老年PE	33/32	69.72±8.35	70.09±7.67	17/16	18/14	Riv 20 mg qd＋LMC 5 000 U bid	War 3 mg qd＋LMC 5 000 U bid	3个月	①④
江刚 2018[12]	急性中危肺血栓栓塞合并下肢深静脉血栓	30/30	62.6±13.3	62.8±13.5	18/12	21/9	Riv 15 mg bid	LMS 100 μg q12 h＋War 2.5 mg qd	30 d	①④
张园 2023[13]	老年肺血栓栓塞症	100/100	69.87±5.58	70.63±5.05	57/43	59/41	Riv 20 mg qd	LMC 5 000 U q12 h＋War 3 mg qd	3个月	①④

注（note）：PE，肺栓塞（pulmonary mbolism）；Api，阿哌沙班（apixaban）；Riv，利伐沙班（rivaroxaban）；War，华法林（warfarin）；Ret，瑞替普酶（reteplase）；LMC，低分子量肝素钙（low molecular weight heparin calcium）；LMS，低分子量肝素钠（low molecular weight heparin sodium）；①，总有效率（total effective rate）；②，大出血（major bleeding）；③，临床相关的非大出血（clinically relevant non-major bleeding）；④，小出血（minor bleeding）。

纳入的28项研究中，16项为高质量研究，10项为中等质量研究，2项为低质量研究。见表3（纳入研究的JADAD评分详情表**见中国知网本文增强出版附加材料**）。

2.4 网状Meta分析结果

2.4.1 有效性分析 临床总有效率：共20项研究[6-9, 11-17, 19, 22-23, 25, 27, 30-33]报道了有效人数，涉及利伐沙班、艾多沙班、阿哌沙班3种新型口服Xa因子抑制剂，网络证据关系图见图3A。网状Meta分析（network Meta-analysis，NMA）显示：利伐沙班临床总有效率优于非Xa因子抑制剂，其余两两比较无显著差异，见图4。SUCRA排序为：利伐沙班（77.3%）＞阿哌沙班（67.6%）＞艾多沙班（50.1%）＞非Ⅹa因子抑制剂（5.0%），提示利伐沙班在中老年PE患者中临床总有效率最优，累积排序曲线下面积见图5A。

2.4.2 安全性分析 大出血发生率：20项研究[6-7,14-22,24,26-33]报道了大出血发生情况，涉及阿哌沙班、艾多沙班、利伐沙班，网络证据关系见图3B。NMA结果显示，阿哌沙班大出血发生率较低，见图6。SUCRA概率排序：阿哌沙班（0.0%）＜利伐沙班（34.0%）＜艾多沙班（69.3%）＜非Ⅹa因子抑制剂（96.7%），提示非Ⅹa因子抑制剂大出血风险最高，累积排序曲线下面积见图5B。

临床相关的非大出血发生率：共13项研究[14-15,17,19-20,24,26-29,31-33]报道了临床相关非大出血发生人数，涉及阿哌沙班、艾多沙班、利伐沙班，网络证据关系见图3C。NMA结果显示，阿哌沙班显著低于利伐沙班及非Ⅹa因子抑制剂（图6）。SUCRA概率排序为：阿哌沙班（3.1%）＜艾多沙班（38.1%）＜非Ⅹa因子抑制剂（59.7%）＜利伐沙班（99.2%），提示利伐沙班发生率最高，累积排序曲线下面积见图5C。

小出血发生率：8项研究[6,10-13,19,25,27]报道了小出血事件，涉及阿哌沙班、利伐沙班，网络证据关系见图3D。NMA结果显示各干预措施两两比较均无显著差异（图7）。SUCRA排序：阿哌沙班（21.9%）＜利伐沙班（49.9%）＜非Ⅹa因子抑制剂（78.2%），提示非Ⅹa因子抑制剂小出血发生率最高，累积排序曲线下面积见图5D。

2.5 发表偏倚评估

对纳入文献的结局指标临床总有效率、大出血发生率、临床相关的非大出血发生率、小出血发生率绘制了比较-校正漏斗图，结果显示漏斗图均略有不对称，提示可能存在发表偏倚或小样本效应。见图8。

表2　纳入英文研究的基本特征

Tab 2　Basic characteristics of the included English studies

第一作者及发表年份	疾病类型	例数	年龄/岁($\bar{x}\pm s$)		性别/例(男/女)		干预措施		疗程	结局指标
		试验组/对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Harry R. Büller (2012)[14]	PE	2 419/2 413	57.9±7.3	57.5±7.2	1 309/1 110	1 247/1 169	Riv 20 mg qd	Eno 1.0 mg·kg^{-1} bid+War	3～12个月	①②③
Harry R. Büller (2013)[15]	DVT/PE	4 118/4 122	55.7±16.3	55.9±16.2	2 360/1 758	2 356/1 766	Edo 60 mg qd	War	3～12个月	①②③
Xianchen Liu (2015)[16]	DVT/PE	2 676/2 689	—	—	—	—	Api 5 mg bid	Eno 1.0 mg·kg^{-1} q12 h+War	6个月	①②
Philip S. Wells (2016)[17]	DVT/PE	602/595	58.2±15.6	58.4±16.0	354/248	340/255	Riv 20 mg qd	安慰剂	6个月	①②③
Marcello Di Nisio (2016)[18]	DVT/PE	4 141/4 141	—	—	—	—	Riv 20 mg qd	Eno+War	3～12个月	②
J.I. Weitz (2017)[19]	DVT/PE	2 234/1 131	57.9±14.7	58.8±14.7	1 222/1 012	643/488	Riv 20/10 mg qd	Asp 100 mg qd	6～12个月	①②③④
Alexander T. Cohen (2018)[20]	DVT/PE	2 676/2 689	55.9±16.0	55.4±16.1	1 325/1 351	1 349/1 340	Api 5 mg bid	Eno 1.0 mg·kg^{-1} bid+War	6个月	②③
Marjolein P. A. Brekelmans (2016)[21]	DVT/PE	4 118/4 122	64±15	66±14	1 607/2 511	2 143/1 979	Edo 60 mg qd	War	3～12个月	②
Xianchen Liu (2016)[22]	DVT/PE	1 653/829	—	—	—	—	Api 2.5/5 mg bid	安慰剂	12个月	①②
Marjolein P A Brekelmans (2016)[23]	PE	1 650/1 669	65±15	64±15	—	—	Edo 60 mg qd	War	3～12个月	①
Marcello Di Nisio (2017)[24]	DVT/PE	4 118/4 122	—	—	—	—	Edo 60 mg qd	War	3～12个月	②③
Linli Duan (2016)[25]	PE	30/32	54.8±11.5	53.8±12.8	16/14	16/16	Riv 20 mg qd	Eno 100 U·kg^{-1} q12 h+War	3～6个月	①④
Andria Medina (2017)[26]	DVT/PE	4 143/4 149	54.9±15.2	54.2±15.3	—	—	Edo 60 mg qd	War	3～12个月	②③
Mashio Nakamura (2015)[27]	DVT/PE	40/40	64.3±13.4	66.1±17.7	22/18	17/23	Api 5 mg bid	War	24周	①②③④
Martin H. Prins (2015)[28]	PE	1 200/1 197	58.4±17.9	57.9±17.5	671/529	630/567	Riv 20 mg qd	Eno 1.0 mg·kg^{-1} bid+War	3～12个月	②③
Annie M. Young (2018)[29]	DVT/PE	203/203	—	—	98/105	116/87	Riv 20 mg qd	LMWH	6个月	②③
Gary E. Raskob (2017)[30]	DVT/PE	522/524	—	—	—	—	Edo 60 mg qd	Dal 150 U·kg^{-1} qd	12个月	①②
Annie Young (2017)[31]	DVT/PE	203/203	—	—	—	—	Riv 20 mg qd	Dal 150 U·kg^{-1} qd	6个月	①②③
Marcello Di Nisio (2019)[32]	DVT/PE	294/273	64.4±11.1	63.3±11.7	156/138	147/126	Edo 60 mg qd	Dal 150 U·kg^{-1} qd	6～12个月	①②③
Gary E Raskob (2013)[33]	DVT/PE	378/393	—	—	—	—	Edo 60 mg qd	War	3～12个月	①②③

注(note)：PE，肺栓塞(pulmonary embolism)；DVT，深静脉血栓(deep vein thrombosis)；Eno，依诺肝素(enoxaparin)；Asp，阿司匹林(aspirin)；LMWH，低分子量肝素(low molecular weight heparin)；Dal，达肝素(Dalteparin)；①，总有效率(total effective rate)；②，大出血(major bleeding)；③，临床相关的非大出血(clinically relevant non-major bleeding)；④，小出血(minor bleeding)；"—"，无内容(no content)。

3　讨论

既往肺栓塞网状Meta分析多聚焦全年龄人群，针对出血风险更高、药物耐受性更差的中老年群体的专项证据严重不足[34]。本研究纳入28项RCT共73 764例患者，系统比较了3种一线药物的疗效与安全性差异。其中，纳入了8项来自中国的亚洲人群研究[6-13]，为艾多沙班在亚洲中老年患者中的应用提供了重要的本土化证据。

有效性方面，利伐沙班临床总有效率显著优于非Ⅹa因子抑制剂，且SUCRA排序第一，这与EINSTEIN-PE等国际大型多中心RCT的核心结论一致[14,28]。其优势源于独特的药动学特性：口服

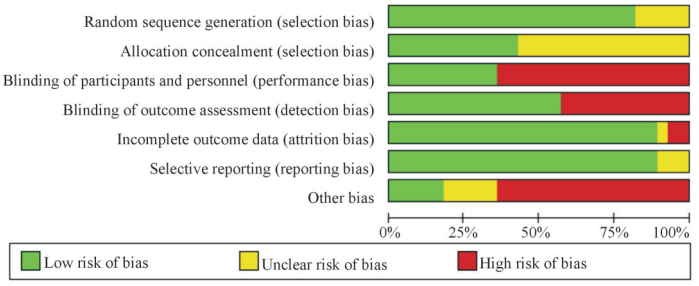


图 2　纳入文献的整体偏倚风险图

Fig 2　Overall risk of bias map for included literature

表 3　纳入研究的 JADAD 评分量表（总分 10 分）

Tab 3　JADAD scaling scale included in the study（Total score：10 points）

第一作者及发表年份	研究设计（3 分）	研究实施（4 分）	结果报告（3 分）	总分	质量等级
于鸿敏 2021[6]	3 分	2 分	2 分	7 分	B 级
谢函君 2020[7]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
张敏霞 2018[8]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
李春艳 2020[9]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
杨金方 2022[10]	3 分	2 分	2 分	7 分	B 级
高海燕 2022[11]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
江刚 2018[12]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
张园 2023[13]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Harry R. Büller 2012[14]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Harry R. Büller 2013[15]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Xianchen Liu 2015[16]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Philip S. Wells 2016[17]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Marcello Di Nisio 2016[18]	2 分	3 分	2 分	7 分	B 级
J.I. Weitz 2017[19]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Alexander T. Cohen 2018[20]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Marjolein P. A. Brekelmans 2016[21]	2 分	3 分	2 分	7 分	B 级
Xianchen Liu 2016[22]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Marjolein P A Brekelmans 2016[23]	2 分	3 分	2 分	7 分	B 级
Marcello Di Nisio 2017[24]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Linli Duan 2016[25]	2 分	2 分	1 分	5 分	C 级
Andria Medina 2017[26]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Mashio Nakamura 2015[27]	2 分	2 分	1 分	5 分	C 级
Martin H. Prins 2015[28]	3 分	4 分	3 分	10 分	A 级
Annie M. Young 2018[29]	2 分	3 分	2 分	7 分	B 级
Gary E. Raskob 2017[30]	2 分	3 分	2 分	7 分	B 级
Annie Young 2017[31]	2 分	3 分	2 分	7 分	B 级
Marcello Di Nisio 2019[32]	2 分	3 分	2 分	7 分	B 级
Gary E Raskob 2013[33]	2 分	3 分	2 分	7 分	B 级

生物利用度高达 80%～100%，2～4 h 即可达峰，能快速控制急性期血栓进展；半衰期 5～9 h，每日 1 次给药即可维持稳定抗凝浓度，显著提高中老年患者的用药依从性[2]。阿哌沙班和艾多沙班的总有效率虽略低于利伐沙班，但仍显著优于传统抗凝药物，三者均为临床有效的抗凝选择。

安全性方面，阿哌沙班在所有出血类型中均表现出较优的安全性，其大出血发生率显著低于利伐沙班（OR=0. 49）和艾多沙班（OR=0. 36），临床相关非大出血发生率也显著低于利伐沙班（OR=0. 23）。这与 AMPLIFY 及 AMPLIFY-EXT 研究的结论吻合[16,22]，其低出血风险主要归因于对 Ⅹa 因子的高选择性抑制、血浆蛋白结合率较低（87%）、肾脏排泄率仅 27%，在肾功能轻度减退的中老年患者中无需

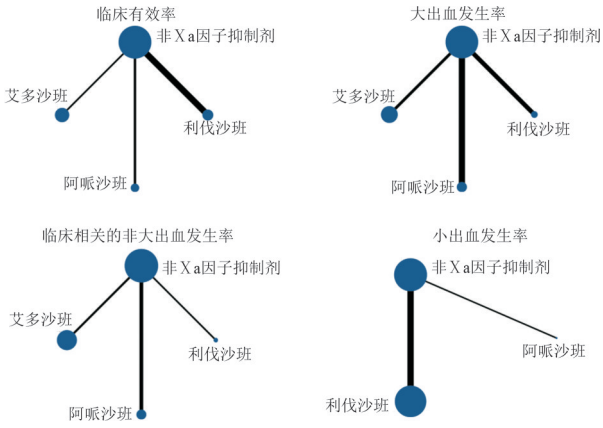


图3　各干预措施结局指标的网络证据关系图

Fig 3　Network evidence relationship diagram of outcome indicators of various intervention measures

注(note)：图中圆点代表干预措施，圆点面积大小代表干预措施包含的样本量大小，连线的粗细代表各干预措施所包含的文献数量(the dots in the figure represent intervention measures，the area of each dot indicates the sample size included in the corresponding intervention，and the thickness of the connecting lines represents the number of studies involved in each intervention measure)。

利伐沙班			
1.30(0.63, 2.66)	艾多沙班		
1.07(0.47, 2.45)	0.83(0.34, 2.03)	阿哌沙班	
1.91(1.22, 2.98)	1.47(0.84, 2.59)	1.78(0.88, 3.58)	非Xa因子抑制剂

图4　临床总有效率的两两比较结果

Fig 4　Pairwise comparisons results of total clinical effective rate

注(note)：加粗数值代表差异具有统计学意义(bold values indicate statistically significant differences)。

阿哌沙班	0.49 (0.19, 1.28)	**0.23 (0.09, 0.61)**	**0.41 (0.18, 0.94)**
0.36 (0.23, 0.54)	艾多沙班	**0.47 (0.24, 0.91)**	0.82 (0.52, 1.30)
0.49 (0.31, 0.78)	**1.39 (1.02, 1.89)**	利伐沙班	**1.77 (1.09, 2.85)**
0.32 (0.22, 0.46)	0.89 (0.74, 1.06)	**0.64 (0.50, 0.82)**	非Xa因子抑制剂

图6　大出血发生率和临床相关非大出血发生率的两两比较结果

Fig 6　Pairwise comparisons results of major bleeding incidence and clinically relevant non - major bleeding incidence

注(note)：左下为大出血发生率，右上为临床相关非大出血发生率；加粗数值代表差异具有统计学意义(the lower left represents the incidence of major bleeding，and the upper right represents the incidence of clinically relevant non-major bleeding，bolded values indicate statistically significant differences)。

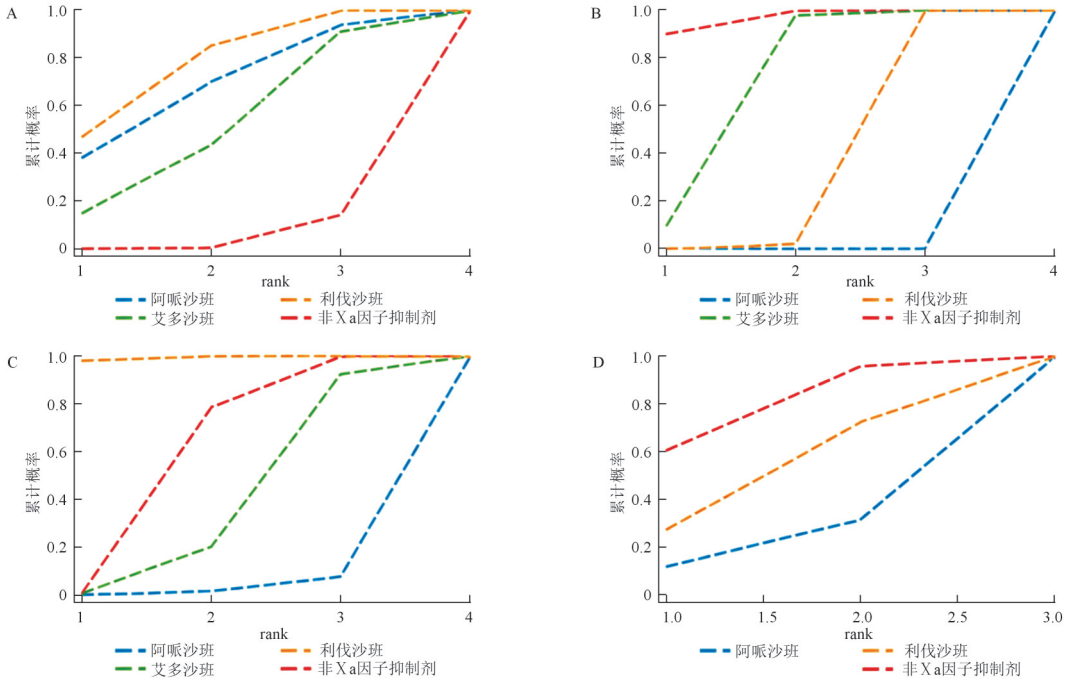
阿哌沙班		
0.70 (0.20, 2.53)	利伐沙班	
0.57 (0.21, 1.58)	0.82 (0.37, 1.78)	非 Xa 因子抑制剂

图7　小出血发生率的两两比较结果

Fig 7　Results of pairwise comparisons of minor bleeding incidence

调整剂量[2]。艾多沙班大出血及临床相关非大出血发生率低于利伐沙班，但本研究 SUCRA 排序显示利伐沙班大出血发生率更低，该矛盾可能与间接证据权重、研究异质性、样本量及研究设计差异相关。综合来看，三者各有侧重：利伐沙班疗效优但出血风险较高，阿哌沙班出血风险低但疗效稍弱，艾多沙班兼顾出血控制与疗效。

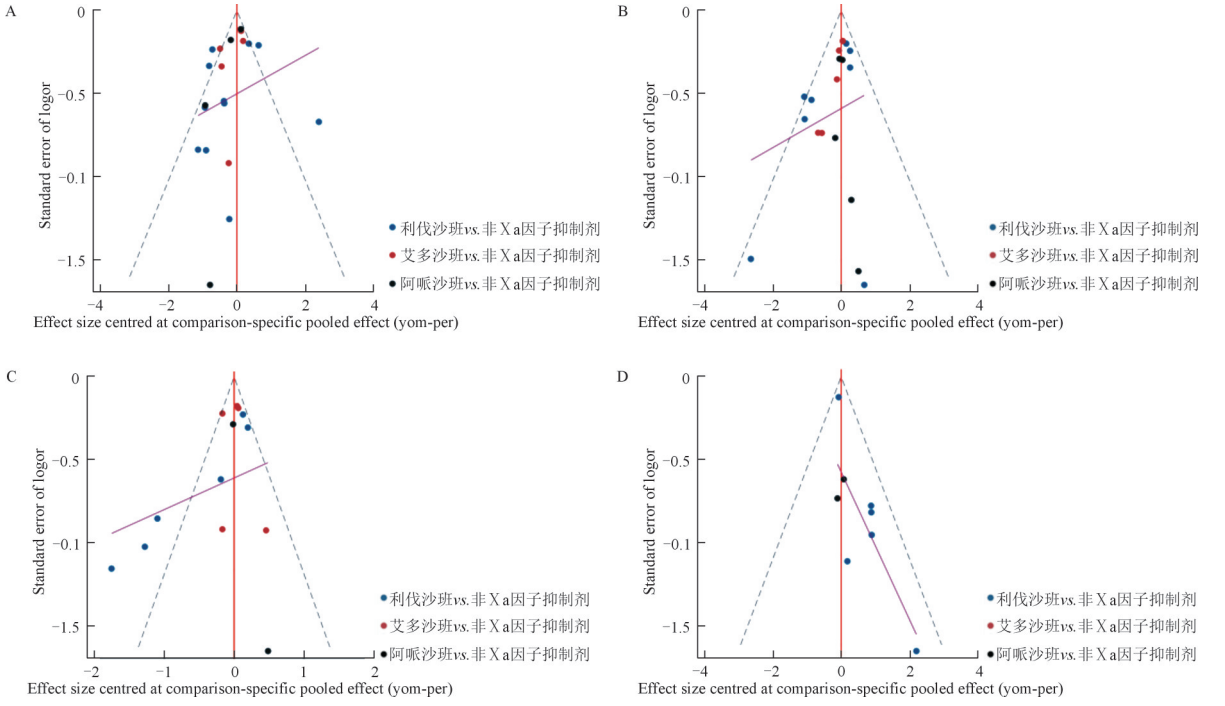
本研究存在局限性：不同干预措施疗程差异干



A. 临床总有效率(total clinical effective rate)；B. 大出血发生率(incidence of major bleeding)；C. 临床相关的非大出血发生率(incidence of clinically relevant non-major bleeding)；D. 小出血发生率(incidence of minor bleeding)

图5　各干预措施结局指标的累积排序曲线下面积

Fig 5　The surface under the cumulative ranking curve of the outcome indicators for each intervention measure



A. 临床总有效率（total clinical effective rate）；B. 大出血发生率（incidence of major bleeding）；C. 临床相关的非大出血发生率（incidence of clinically relevant non-major bleeding）；D. 小出血发生率（incidence of minor bleeding）

图 8　新型口服Ⅹa因子抑制剂治疗中老年 PE 有效性与安全性发表偏倚的比较-校正漏斗图

Fig 8　Comparison-correction funnel plot of publication bias of the efficacy and safety of new oral factor Ⅹa inhibitors for the treatment of PE in middle-aged and older patients

扰疗效评估；缺乏新型口服Ⅹa因子抑制剂间直接比较，证据网络未形成闭合环，无法进行一致性评价；存在发表偏倚；且未充分考虑肝肾功能减退对中老年患者药物疗效及安全性的影响。

综上，本研究明确了 3 种药物的疗效与安全性差异，为中老年 PE 患者个体化用药提供了循证依据。未来需开展“头对头”高质量 RCT、纳入肝肾功能评估并细分亚组、加强长期随访，进一步完善临床用药证据。

利益冲突声明：不存在利益冲突。

数据共享：本研究分析数据集可向第一作者申请获取，仅限非商业学术用途。

参考文献：

[1] Doundoulakis I, Antza C, Karvounis H, *et al*. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in pulmonary embolism: an overview of systematic reviews[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(23): 2686-2691.

[2] 刘泽清，刘冬，彭礼飞. 凝血因子 Xa 直接抑制剂的研究现状及应用[J]. 中国医药科学，2014，4(7)：35-38，58.
Liu ZQ, Liu D, Peng LF. Research status and applications of direct coagulation factor Xa inhibitor[J]. China Med Pharm, 2014, 4(7): 35-38, 58.

[3] 李雪梅，徐文坚，卢铨广. 新型口服抗凝药治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞症网状 Meta 分析[J]. 中国药业，2024，33(1)：116-122.
Li XM, Xu WJ, Lu QG. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a network meta-analysis[J]. China Pharm, 2024, 33(1): 116-122.

[4] Huang ZC, Chen MY, Sun H, *et al*. Comparative efficacy and safety of measures for the treatment of adults with isolated calf muscular vein thrombosis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Ann Vasc Surg, 2024, 98: 282-292.

[5] 朱愿超，张亚同，胡欣. 老年人用药风险管理原则和措施[J]. 中国药物警戒，2023，20(9)：1031-1034.
Zhu YC, Zhang YT, Hu X. Principles and measures of medication risk management in the elderly[J]. Chin J Pharmacovigil, 2023, 20(9): 1031-1034.

[6] 于鸿敏，乔华，张向宁，等. 阿哌沙班联合瑞替普酶对急性肺栓塞患者凝血功能与安全性影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志，2021，24(4)：381-386.
Yu HM, Qiao H, Zhang XN, *et al*. Effect of apixaban combined with reteplase on coagulation function and safety in patients with acute pulmonary embolism[J]. Chin J Coal Ind Med, 2021, 24(4): 381-386.

[7] 谢函君，邵克武. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年晚期肺癌合并肺栓塞的效果研究[J]. 实用临床医药杂志，2020，24(7)：27-30.
Xie HJ, Shao KW. Efficiency of low molecular heparin calcium combined with rivaroxaban in the treatment of elderly patients with advanced lung cancer complicated with pulmonary embolism[J]. J Clin Med Pract, 2020, 24(7): 27-30.

[8] 张敏霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年急性肺栓塞的临床疗效[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2018，26(2)：114-118.
Zhang MX. Clinical effect of low-molecular-weight heparin combined with rivaroxaban in treating elderly patients with acute pulmonary embolism[J]. Pract J Card Cereb Pneumal Vasc

Dis, 2018, 26(2): 114-118.
[9] 李春艳. 低分子肝素钙与利伐沙班在老年急性肺栓塞治疗中的联合应用[J]. 当代医学, 2020, 26(3): 4-6.
Li CY. Combination of low molecular weight heparin calcium and rivaroxaban in the treatment of eldely patients with acute pulmonary embolism[J]. Contemp Med, 2020, 26(3): 4-6.
[10] 杨金方, 冯玲, 郑海静. 利伐沙班及低分子肝素治疗老年急性肺栓塞患者的效果及其对血流动力学水平及血管内皮功能的影响[J]. 中国医学工程, 2022, 30(6): 67-70.
Yang JF, Feng L, Zheng HJ. Effect of rivaroxaban and low molecular weight heparin in treatment of elderly patients with acute pulmonary embolism and their influence on hemodynamics and vascular endothelial function[J]. China Med Eng, 2022, 30(6): 67-70.
[11] 高海燕, 卢鑫, 朱颖, 等. 利伐沙班片对老年肺栓塞患者血清D-D、NT-proBNP水平等影响及临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4): 836-838.
Gao HY, Lu X, Zhu Y, *et al*. Effect of rivaroxaban tablets on serum D-D and NT-proBNP levels and clinical efficacy in elderly patients with pulmonary embolism[J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(4): 836-838.
[12] 江刚, 张卫东, 彭敏恋. 利伐沙班在急性中危肺血栓栓塞合并下肢深静脉血栓患者治疗中的临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(2): 172-177.
Jiang G, Zhang WD, Peng ML. Effect of rivaroxaban in patients with acute pulmonary thromboembolism at moderate risk with deep vein thrombosis of lower limbs[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2018, 17(2): 172-177.
[13] 张园, 辛芳妮. 利伐沙班治疗老年肺血栓栓塞症患者的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(23): 41-44.
Zhang Y, Xin FN. Clinical effect of rivaroxaban in the treatment of elderly patients with pulmonary thromboembolism[J]. Clin Res Pract, 2023, 8(23): 41-44.
[14] Investigators TE. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2012, 366(14): 1287-1297.
[15] Investigators TH. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2013, 369(15): 1406-1415.
[16] Liu XC, Johnson M, Mardekian J, *et al*. Apixaban reduces hospitalizations in patients with venous thromboembolism: an analysis of the apixaban for the initial management of pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as first-line therapy (AMPLIFY) trial[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(12): e002340.
[17] Wells PS, Prins MH, Levitan B, *et al*. Long-term anticoagulation with rivaroxaban for preventing recurrent VTE a benefit-risk analysis of EINSTEIN-extension[J]. Chest, 2016, 150(5): 1059-1068.
[18] Di Nisio M, Vedovati MC, Riera-Mestre A, *et al*. Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight. A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(4): 739-746.
[19] Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, *et al*. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism[J]. J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord, 2017, 5(5): 767.
[20] Cohen AT, Agnelli G, Buller HR, *et al*. Characteristics and outcomes in patients with venous thromboembolism taking concomitant anti-platelet agents and anticoagulants in the AMPLIFY trial[J]. Thromb Haemost, 2019, 119(3): 461-466.
[21] Brekelmans M, Bleker S, Bauersachs R, *et al*. Clinical impact and course of major bleeding with edoxaban versus vitamin K antagonists[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(7): 155-161.
[22] Liu XC, Thompson J, Phatak H, *et al*. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism. An analysis of the AMPLIFY-EXT trial[J]. Thromb Haemost, 2016, 115(1): 161-168.
[23] Brekelmans MPA, Ageno W, Beenen LF, *et al*. Recurrent venous thromboembolism in patients with pulmonary embolism and right ventricular dysfunction: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(9): e437-e445.
[24] Di Nisio M, Raskob G, Büller HR, *et al*. Prediction of major and clinically relevant bleeding in patients with VTE treated with edoxaban or vitamin K antagonists[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(4): 784-793.
[25] Duan LL, Zhang NF, Yan H, *et al*. Comparison of rivaroxaban mono-therapy and standard-therapy adjusted by CYP2C9 and VKORC1 genotypes in symptomatic pulmonary embolism[J]. Clin Chim Acta, 2016, 459: 25-29.
[26] Medina A, Raskob G, Ageno W, *et al*. Outpatient management in patients with venous thromboembolism with edoxaban: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(12): 2406-2414.
[27] Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, *et al*. Apixaban for the treatment of Japanese subjects with acute venous thromboembolism (AMPLIFY-J study)[J]. Circ J, 2015, 79(6): 1230-1236.
[28] Prins MH, Bamber L, Cano SJ, *et al*. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of pulmonary embolism; results from the EINSTEIN PE trial[J]. Thromb Res, 2015, 135(2): 281-288.
[29] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, *et al*. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D)[J]. JCO, 2018, 36(20): 2017-2023.
[30] Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, *et al*. A randomized, open-label, blinded outcome assessment trial evaluating the efficacy and safety of LMWH/edoxaban versus dalteparin for venous thromboembolism associated with cancer: Hokusai VTE-cancer study[J]. Blood, 2017, 130: LBA-LB6.
[31] Young A, Marshall A, Thirlwall J, *et al*. Anticoagulation therapy in SELECTeD cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism: results of the 'select-d' pilot trial[J]. Thromb Res, 2018, 164: S194.
[32] Di Nisio M, van Es N, Carrier M, *et al*. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(11): 1866-1874.
[33] Raskob GE, Buller H, Angchaisuksiri P, *et al*. Edoxaban for long-term treatment of venous thromboembolism in cancer patients[J]. Blood, 2013, 122(21): 211.
[34] Sato D, Ikeda S, Koga S, *et al*. Effectiveness and safety of oral direct factor Xa inhibitors for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer and/or older age[J]. Heart Vessels, 2019, 34(4): 678-687.

收稿日期/Received: 2026-01-20
修回日期/Revised: 2026-04-06