◇ 药物治疗学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 913-920

骨科患者达肝素钠双场景真实世界研究与药学监护策略分析

刘　炎[1]，邱　季[1]，吴国翠[2]，李瑞麟[1]，陈义昭[1]

[1]安徽医科大学第三附属医院，合肥市第一人民医院 药学部，合肥 230601，安徽；
[2]安徽医科大学 护理学院，合肥 230601，安徽

摘要　**目的**：基于“预防-治疗”双场景分析框架，系统分析骨科患者达肝素钠应用中“预防出血可控、治疗剂量失守”的非对称性风险格局，为骨科患者的精细化抗凝管理提供参考视角。**方法**：回顾性纳入某三甲医院骨科2023年9月至2025年3月使用达肝素钠的200例住院患者，分为预防组（*n*=185）与治疗组（*n*=15）。预防组采用多因素Logistic回归分析出血事件的独立危险因素，并通过分层分析、倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM）验证“指征混杂”假设；治疗组因骨科小样本数据特征，采用Fisher确切概率法、Firth惩罚似然回归、贝叶斯回归分析等多种方法进行探索性分析。**结果**：预防组出血事件发生率22.70%，Caprini评分≥5分是出血事件的独立危险因素（OR=8.06，95%CI：1.79～36.20，*P*=0.007）；给药时机不合理为出血事件的保护因素（OR=0.14，95%CI：0.05～0.46，*P*=0.001），分层分析与PSM验证结果提示，该关联可能源于“指征混杂”。治疗组患者剂量不足率93.33%，治疗失败率21.43%，观察到所有治疗失败的患者均属于剂量不足组，但受限于样本量，其关联强度未能确证。**结论**：骨科达肝素钠应用呈现预防场景出血风险集中、治疗场景剂量执行偏差显著的双场景特征，Caprini评分≥5分是预防场景下出血风险的关键预警指标，治疗场景中基于体质量分层剂量的执行不足或为治疗失败的潜在诱因。本研究构建的分阶式药学监护体系，可为达肝素钠在骨科的临床应用和优化提供实践参考。

关键词　达肝素钠；骨科；出血事件；治疗失败；真实世界研究

中图分类号：R969.3
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)07-0913-08
doi：10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.007

低分子肝素（low molecular weight heparin，LMWH）是骨科手术患者静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）预防及治疗的基石[1]。达肝素钠作为常用低分子肝素之一，其临床应用需在血栓预防与出血风险间取得精准平衡，尤其在生理机能减退、合并症多的老年骨科患者群体中，平衡难度更高[2-3]。国内同类研究当前多聚焦于低分子肝素泛化人群的抗凝效果与出血风险分析，而针对骨科患者专科特征（如生理机能减退、Caprini评分适配性强、需严格体质量分层）开展的“预防-治疗”双场景分析尚不充分[4]，且对骨科临床中常见的治疗组小样本数据缺乏适配性的统计分析方法[5]，同时未将风险因素的分析转为可落地操作的药学监护方案。此外，国内关于达肝素钠在骨科真实世界中的剂量执行偏差数据尚不完善，不足以支撑临床精细化抗凝决策。基于此，本研究以骨科专属人群为研究对象，采用“预防-治疗”的双场景分析框架，一方面通过多因素Logistic回归明确骨科预防场景出血的关键影响因素，另一方面针对骨科治疗组小样本数据特征，采用Firth惩罚似然回归+贝叶斯回归的联合分析方法展开探索性描述分析[6-7]。系统分析了骨科达肝素钠治疗场景的剂量执行现状，并将双场景分

2026-01-30 收稿　2026-03-27 修回
安徽省高校自然科学研究项目（2023AH050601）
刘炎，男，硕士，主管药师，研究方向：临床药学、医院药学。
E-mail：huohuo1949@163.com
邱季，通信作者，女，主任药师，硕导，研究方向：临床药学、药事管理学。
E-mail：pivas9258@163.com

析结果落地为骨科达肝素钠分阶式药学监护体系，旨在丰富骨科专属低分子肝素真实世界研究的证据体系，为达肝素钠在骨科的临床药理学应用与治疗学优化提供专科化、可操作的循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续纳入某三甲医院骨科2023年9月至2025年3月使用达肝素钠的住院患者200例。纳入标准：(1)年龄≥18岁；(2)住院期间使用达肝素钠≥3 d；(3)病历资料完整。排除标准：(1)妊娠或哺乳期；(2)临床资料严重缺失。根据初始用药目的分为两组：预防组(185例)与治疗组(15例)。本研究经合肥市第一人民医院伦理委员会审查并批准(批准文号：伦研批第2026-065-01号)。研究遵循《赫尔辛基宣言》原则，所有患者数据均进行匿名化处理，且因本研究为回顾性分析，不涉及治疗干预，伦理委员会豁免了患者知情同意要求。

1.2 数据采集与变量定义 通过医院合理用药监测系统与信息系统采集患者的病历资料，包括：人口学特征(年龄、性别、体质量、体质量指数)、临床诊断、用药记录(剂量、频次、给药途径、起止时间、首次给药时机、疗程及药物转换情况)、联合用药、手术信息、Caprini风险评分、实验室指标(血小板计数、血红蛋白、D-二聚体、血肌酐、估算肾小球滤过率)、不良事件等。

临床结局定义：出血事件，定义为用药期间血红蛋白最低值较用药前下降≥20 g/L[8-9]。血栓事件，预防失败定义为预防组患者在用药期间发生VTE(超声或血管造影确诊)，治疗失败定义为治疗组患者在用药期间血栓进展(深静脉血栓加重、新发血栓，经血管超声证实)。

变量定义：预防剂量按体质量分层：<50 kg：2 500 IU QD；50～90 kg：5 000 IU QD；>90 kg：7 500～10 000 IU QD。治疗剂量按200 IU·kg^{-1}·d^{-1}计算，每日总量≤18 000 IU[10]。低于推荐剂量定义为剂量不足，高于推荐剂量定义为剂量偏高。

给药时机：对于骨科大手术(包括人工全髋关节置换术、人工全膝关节置换术和髋部骨折手术)的患者：在术前≥12 h或术后≥12 h开始给药；对于非骨科大手术且符合指征的患者：Caprini评分为3-4分，在术前1～2 h、术后每日早晨给药；Caprini评分≥5分，在术前晚间、术后每晚给药，或术前1～2 h、术后8～12 h，之后每日早晨给药。术前>24 h或术后>72 h首次给药判定为不合理[11]。

1.3 统计学分析 使用SPSS 26.0和R 4.5.2软件进行分析。连续变量以中位数(四分位数间距)表示，分类变量以频数(百分比)表示。组间比较，连续变量采用Mann-Whitney U检验，分类变量采用Fisher确切概率法。

预防组：采用多因素Logistic回归(逐步法)分析出血独立危险因素。通过Hosmer-Lemeshow检验、区分度(discrimination, AUC)及方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)评估模型。验证“指征混杂”：为验证给药时机不合理与出血事件负相关的关联是否源于指征混杂，本研究分别采用Caprini评分分层分析和倾向性评分匹配(PSM)两种方法进行验证。

治疗组：因样本量小(n=15，事件数=3)且存在数据分离(剂量合理组治疗失败为0)，我们采用多种方法进行探索性分析：(1)Fisher确切概率法，报告率与构成比[12]；(2)Firth惩罚似然法，处理小样本和完全分离数据，探索性分析剂量不足与治疗失败的比值比(OR)及置信区间[13]；(3)贝叶斯Logistic回归，设定保守先验(OR-Lognormal (ln2.5, 0.8))，计算后验分布及P(OR>1)[14]。治疗组所有分析均视为探索性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征 200例患者中，男性88例(44.00%)，女性112例(56.00%)；年龄18～96岁，平均(61.06±16.49)岁。年龄≥65岁者91例(45.50%)，<65岁者109例(54.50%)。预防组185例(92.50%)，治疗组15例(7.50%)。

2.2 预防场景：临床结局

2.2.1 单因素分析 预防组185例中，出血组42例(22.70%)，未出血组143例(77.30%)。单因素Logistic回归分析结果见Tab.1。

2.2.2 多因素分析 按照P<0.10的条件，经过单因素Logistic回归筛选，得出4个变量(年龄≥65岁、合并贫血、Caprini评分≥5分、给药时机不合理)纳入多因素逐步Logistic回归，最终的模型保留2个变量(Tab.2)。该模型拟合良好(Hosmer-Lemeshow检验：P=0.901)，区分度(AUC=0.775)良好。所有变量均无多重共线性(VIF均<2)。

多因素分析结果显示，Caprini评分≥5分是出

Tab.1 Univariate analysis of risk factors for bleeding in the orthopedic prophylaxis group

Variable	Bleeding group (*n*=42)	Non-bleeding group (*n*=143)	OR (95%CI)	*P*
Inappropriate administration timing	4(9.52)	72(50.35)	0.10 (0.04-0.31)	<0.001
Caprini score ⩾5	40(95.24)	87(60.84)	12.87 (2.99-55.39)	<0.001
Anemia	7(16.67)	6(4.20)	4.57 (1.44-14.45)	0.011*
Age ⩾65 years	25(59.52)	56(39.16)	2.28 (1.13-4.61)	0.019
Male sex	15(35.71)	66(46.15)	1.54 (0.76-3.14)	0.23
Initial hemoglobin <115 g/L	6(14.29)	31(21.68)	0.60 (0.23-1.56)	0.30
Concomitant systemic NSAID use	40(95.24)	139(97.20)	0.58 (0.10-3.26)	0.62*
eGFR<60 mL/min	1(2.38)	11(7.69)	0.92 (0.25-3.48)	1.00*

*Fisher's exact test.

血事件的独立危险因素；给药时机不合理与出血事件呈负相关（OR<1），这可能反映了临床中存在的“指征混杂”。即对高出血风险患者，医师倾向于延迟给药，使得“不合理给药”组实际上包含了更多的高风险患者，从而使其成为一个有效的风险标记物[15]。

Tab.2 Multivariate analysis of risk factors for bleeding in the orthopedic prophylaxis group

Variable	β	SE	OR(95%CI)	*P*	VIF
Caprini score ⩾5	2.09	0.77	8.06(1.79-36.20)	0.007	1.062
Inappropriate administration timing	−1.90	0.57	0.14(0.05-0.46)	0.001	1.062
Constant	−2.73	0.76	—	<0.001	—

Hosmer-Lemeshow test: *P*=0.901, indicating good model fit.

2.2.3 预防失败 骨科预防组患者共发生 2 例（1.08%）预防失败，均属于剂量合理组（2/141, 1.42%），而剂量不足组和剂量偏高组均未发生预防失败事件。2 例预防失败患者均为接受骨科大手术的老年女性患者，体质量正常（65 kg 和 70 kg），均接受 5 000 IU QD 的常规预防剂量，均接受骨科大手术。第 1 例（85 岁）合并心房颤动、脑梗死、高血压、肾功能异常、营养性慢性贫血等，Caprini 评分最高达 19 分；第 2 例（72 岁）有糖尿病、高血压、下肢血栓性静脉炎史，Caprini 评分最高为 8 分。

2.3 “指征混杂”的验证

2.3.1 Caprini 评分分层分析 Caprini 评分≥5 分亚组（*n*=127，出血事件 40 例）中：变量“给药时机不合理”的 OR 值为 0.151（95%CI：0.047 ~ 0.484），*P* 值为 0.001，表明在该亚组中，“给药时机不合理”是保护因素（Tab.3）。

Caprini 评分<5 分亚组（*n*=58，出血事件 2 例）中：给药时机合理组出血 2 例（2/8，25.0%），不合理组出血 0 例（0/9，0%），由于出血事件数过少，统计模型无法提供稳定的效应估计，导致无法进行可靠的多因素回归分析，因此采用 Fisher 精确检验比较两组出血事件分布，结果显示给药时机合理组与不合理组的出血事件发生率无统计学差异（*P*=0.167）。

2.3.2 倾向性评分匹配 进行倾向性评分匹配

Chin J Clin Pharmacol Ther 2026 Jul; 31(7)

Tab.3 Multivariate regression analysis in the Caprini score ⩾5 subgroup

Subgroup	Variable	β	SE	OR(95%CI)	*P*
Caprini score ⩾5 (*n*=127,40 bleeding events)	Inappropriate administration timing	−1.890	0.594	0.151 (0.047-0.484)	0.001
	Anemia	0.717	0.642	2.047 (0.581-7.212)	0.265
	Age⩾65 years	0.623	0.421	1.864 (0.816-4.257)	0.139
	Concomitant systemic NSAID use	−1.790	1.342	0.167 (0.012-2.317)	0.182

Hosmer-Lemeshow test: *P*=0.832, indicating good model fit.

后，成功匹配共 88 例（44 对）患者。均衡性检验：匹配后，均衡性检验结果全部 *P*>0.05，显示两组在上述所有协变量上无显著差异，匹配效果好；标准化均数差（standardized mean difference, SMD）计算结果多数<0.1，均达到了良好平衡（Tab.4）。

Tab.4 Baseline characteristics and balance assessment between appropriate and inappropriate administration timing groups after propensity score matching

Variable	Before matching (*n*=185)		After matching (*n*=88)		*P*	SMD
	Appropriate (*n*=109)	Inappropriate (*n*=76)	Appropriate (*n*=44)	Inappropriate (*n*=44)	Before/ After	Before/ After
Age⩾65 years	54(49.5%)	27(35.5%)	20(45.5%)	19(43.2%)	0.059/0.830	0.286/0.046
Female sex	64(58.7%)	40(52.6%)	28(63.6%)	26(59.1%)	0.412/0.661	0.123/0.093
Concomitant systemic NSAID use	106(97.2%)	73(96.1%)	42(95.5%)	43(97.7%)	0.691*/1.000*	0.066/0.125
No indication for use	0(0.0%)	19(25%)	0(0.0%)	0(0.0%)	<0.001/—#	0.816/0.000
eGFR<60 mL/min	11(10.1%)	3(3.9%)	2(4.5%)	3(6.8%)	0.120/1.000*	0.242/0.098
Caprini score ⩾5	85(78.0%)	42(55.3%)	36(81.8%)	35(79.5%)	0.001/0.787	0.496/0.058
Initial hemoglobin <115 g/L	21(19.3%)	16(21.1%)	11(25%)	10(22.7%)	0.765/0.803	0.045/0.053
Hypertension	37(33.9%)	23(30.3%)	12(27.3%)	14(31.8%)	0.599/0.640	0.079/0.099
Diabetes mellitus	14(12.8%)	9(11.8%)	6(13.6%)	7(15.9%)	0.839/0.764	0.03/0.064
Anemia	13(11.9%)	0(0.0%)	0	0	0.002/—#	0.52/0.000
Cerebral infarction	10(9.2%)	12(15.8%)	4(9.1%)	6(13.6%)	0.171/0.502	0.201/0.144

*Fisher's exact test (two-tailed); #Variable was constant after matching, *P* value not applicable; SMD<0.1 indicates good balance, 0.1–0.2 acceptable.

匹配后进行条件 Logistic 回归：对成功匹配后的 88 例患者进行条件 Logistic 回归分析（Tab.5），给药时机不合理仍与出血显著负相关（OR=0.141, 95%CI: 0.032 ~ 0.630, *P*=0.010），效应大小与分层分析结果（OR=0.151）高度一致，提示关联稳定。Caprini 评分因在匹配对内高度一致（同一匹配对中两例的 Caprini 评分相同），而未能进入模型，提示 Caprini 评分是匹配成功的关键变量，其效应已被匹配过程平衡。

2.4 治疗场景：临床结局 由于治疗组样本量极小（*n*=15），且剂量合理组仅 1 例患者，该组所有统计分析均为描述性和探索性，旨在揭示现象而非提供确证的统计推断。

骨科治疗组 15 例患者均为确诊深静脉血栓的骨科术后患者，其中剂量不足组 14 例（93.33%），剂量合理组 1 例。所有 3 例（21.43%）治疗失败均

Tab.5　Conditional logistic regression analysis of factors influencing bleeding events after matching

Variable	B	SE	Wald χ^2	*P*	OR (95%CI)
Inappropriate administration timing (inappropriate *vs.* appropriate)	−1.957	0.763	6.583	0.01	0.141 (0.032-0.630)

发生在剂量不足组，而剂量合理组未发生。3 例治疗失败的患者体质量分别为 50 kg、63 kg 和 80 kg，给药剂量均未按体质量进行调整，均给予 5 000 IU QD，远低于推荐治疗剂量 200 IU·kg^{-1}·d^{-1}。

因为样本量有限（*n*=15，结局事件数=3），且存在数据完全分离现象（剂量合理组治疗失败 0 例），常规 Logistic 回归会受到极端稀疏和分离影响。为此，我们通过以下方法对剂量不足与治疗失败之间的关联进行探索性分析：Fisher 确切概率法、Firth 惩罚似然法，以及使用弱信息先验 β-Normal（0，2.5）的贝叶斯 Logistic 回归。贝叶斯回归结果报告后验 OR 中位数、95%CrI 和 *P*（OR>1）。分析结果见 Tab.6。

Tab.6　Exploratory analysis results of underdosing and treatment failure in the orthopedic treatment group

Method	Key result
Fisher's exact test	two-tailed *P*=1.000
Firth penalized-likelihood regression	OR=1.10 (95%CI: 0.01-26.19), *P*=0.959
Bayesian logistic regression	Posterior median OR=1.84 (95%CrI: 0.05-63.25), *P*(OR>1)=0.63

Fisher 确切概率法结果显示剂量不足组和剂量正常组的治疗失败率无统计学差异（*P*=1.000）。Firth 惩罚似然回归分析结果显示，剂量不足与治疗失败的关联 OR 值是 1.10（95%CI: 0.01 ~ 26.19，*P*=0.959），点估计值略大于 1，置信区间极宽，提示现有数据无法支撑精确的效应估计。贝叶斯回归分析显示，后验 OR 中位数是 1.84（95%CrI: 0.05-63.25），*P*（OR>1）=63.0%，后验分布高度分散，表明当前数据对关联方向的更新极为有限，后验认知几乎等同于先验认知（“掷硬币”概率），这进一步印证了证据强度的不足。需要特别说明的是，在如此小的样本量下，任何统计方法都无法提供精确、稳定的效应估计，该组的研究目的是通过多种方法，透明地展示数据信息量的匮乏和结果的不确定性，避免单一方法可能产生的误导性解读。综上，治疗组多种探索性分析的价值在于：首先，运用了恰当方法避免了在数据分离时得出虚假的极端结论；其次，客观、量化地揭示了现有证据的极度不确定性；最后，明确地指出未来研究需要显著扩大样本量，才能对此关联进行有意义的统计检验。

3　讨论

3.1　骨科专属双场景的达肝素钠药理学与治疗学特征分析　本研究聚焦骨科大手术患者专属人群，分析了达肝素钠在预防与治疗双场景中的差异化临床特征，与国内同类泛化抗凝药研究相比，本研究结果更贴合骨科临床实际。骨科预防组出血事件发生率 22.70%，且 Caprini 评分≥5 分为独立危险因素（OR=8.94）。多项研究显示，Caprini 评分对住院患者静脉血栓栓塞症具有良好的预测效能[16]，是围手术期风险评估的核心工具。这与骨科大手术患者术后血管损伤、卧床制动、Caprini 评分普遍偏高的药理学病理生理特征相关[17]，提示骨科预防场景的出血风险防控需以 Caprini 评分为核心预警指标，结合达肝素钠的抗凝药效学特征，实施风险分层管理。而治疗组高达 93.33% 的剂量不足率，提示临床实践中达肝素钠治疗剂量按体质量分层调整的药效学原则执行不足，骨科患者多存在高龄、骨质疏松、肾功能异常等特点，达肝素钠的药代动力学存在个体差异，固定剂量 5 000 IU QD 难以充分满足骨科血栓治疗的药效学需求，这或是导致治疗失败的重要药理学诱因。

现有研究提示，Caprini 评分的核心条目（如高龄、重大手术、多种合并症）与“衰弱”评估的内容存在一定重叠[18]。这表明对于骨科手术患者，尤其是其中占比显著的老年类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）患者，高 Caprini 评分可能不仅标识着高血栓与高出血风险，也可能间接

反映其潜在的衰弱状态或发展成为衰弱状态的风险。本研究中未观察到活动性、致命性出血事件，以及治疗剂量不足率达 93.33% 的双重发现，进一步置于健康生态学视阈下，可为构建针对“高衰弱风险”的老年 RA 患者围手术期个体化、多学科抗凝干预方案提供量化依据。后续研究将基于此，探索将“衰弱”评估与 Caprini 评分相结合，精准识别风险叠加人群，以期实现从单点药物干预向全程治疗风险管控的转化。

本研究中出现了“给药时机不合理”与出血事件呈负相关（OR<1），这并非表明合理给药有害，而是极有可能反映了临床研究中常见的指征混杂[15]。即临床医生对于术中出血风险高、凝血功能差或一般状况不佳的患者，倾向于延迟或不予预防性抗凝，因此在数据中被标记为“给药时机不合理”，从而导致“给药时机不合理”组实际上聚集了基线出血风险相对较高的患者。因此，“给药时机不合理”这一变量成为反映患者内在高风险状态的“信号灯”，可用于识别高风险人群，而非一个可干预的风险因素。这为理解临床决策的复杂性提供了实证依据。

3.2　回顾性研究中的“指征混杂”　分层分析结果显示“给药时机不合理”的保护效应只存在于高 Caprini 评分的患者中（OR=0.151），而在低风险患者中不存在（*P*=0.167）。这与“真实治疗效应”的预期（应在所有患者中均出现）不符，却符合“指征混杂”的特征，即医生更倾向于对主观评估的高风险患者延迟给药。在 PSM 中成功匹配了 88 例（共 44 对）患者，其中不合理给药组的出血率（9.1%）远低于合理给药组（61.4%），提示“不合理给药”在总样本中表现为出血的保护性因素；匹配后进行条件 Logistic 回归结果显示，在平衡了已知混杂（如年龄、Caprini 评分等）后，给药时机不合理组出血风险仍显著低于合理组（OR=0.141，95%CI: 0.032 ~ 0.630，*P*=0.010）。

综合两者结果，表明已知的客观风险因素无法解释该关联，而医生的主观风险判断（指征）是产生这一看似矛盾的保护性关联的最合理解释。但他们仍有一定的局限性，在采用倾向性评分匹配控制混杂过程中，有 97 例患者未能成功匹配，样本量的减少可能影响统计效能和结果的普适性，而这部分人群的特征可能与已匹配人群存在差异，结果外推需谨慎[19]。回顾性研究中的统计调整（包括 PSM）无法完全证明因果关系，也无法直接测量“医生的主观判断”，我们的分析只是为“指征混杂”这一解释提供了强有力的间接支持，而非直接证据。

3.3　骨科小样本药物研究的方法学适配性与可复制性　针对治疗组（*n*=15）的数据特征，本研究在方法学上进行了探索性创新，将 Firth 惩罚似然回归与贝叶斯回归联合应用于骨科抗凝领域小样本的探索性分析，为该领域处理此类数据提供了方法学参考，也丰富了骨科专属低分子肝素真实世界研究的证据体系。而国内同类研究面对小样本数据多直接放弃分析，或采用传统 Logistic 回归导致结果失真[20]，而本研究采用了联合分析方法，通过 Firth 惩罚似然回归、贝叶斯分析等联合方法进行探索。这些方法的应用，妥善处理了完全分离问题，避免了传统方法可能产生的虚假显著结果，并在先验信息下提供了效应量的分布估计。尽管本研究治疗组数据最终因样本量过小未能得出确定性结论（Tab.3），但本研究在该部分的核心价值在于：第一，客观描述并警示了临床实践中“治疗剂量执行偏差率极高”（93.33%）与“所有治疗失败均发生于剂量不足组”这一亟待关注的描述性现象；第二，展示了在极端小样本且数据分离情况下，如何采用多种方法进行探索性、透明化分析，并如实报告巨大的不确定性，从而为后续多中心、大样本的研究提供初步线索与方法学参考，而非替代确证性结论。

3.4　骨科达肝素钠分阶式药学监护体系的构建与临床价值　《围手术期静脉血栓栓塞症防治策略与药学监护专家共识》强调，对于老年骨科手术患者，应实施个体化的抗凝方案并加强围手术期监测[21]。本研究基于双场景探索，尝试将风险因素分析向临床实践转化，构建适用于骨科达肝素钠临床应用的分阶式药学监护体系，为相关领域提供了新的研究路径与实践参考。一级药学监护（预防场景）：针对骨科 Caprini 评分≥5 分的高出血风险患者，启动达肝素钠给药时机、剂量的个体化调整，结合术后血红蛋白监测，强化抗凝药效学与出血风险的平衡管理；二级药学监护（治疗场景）：在电子医嘱系统嵌入骨科达肝素钠治疗剂量的体重分层自动计算模块，实现剂量审核的智能化，从流程上根治剂量不足的执行偏差，同时对剂量不足的骨科患者强化 D-二聚体、血管超声等

监测，及时发现治疗失败并调整方案。该体系为骨科临床药师开展达肝素钠药学监护提供了可操作的路径，具有直接的临床转化价值。

3.5　研究局限性与临床研究展望　本研究为单中心回顾性研究，存在选择偏倚可能，且治疗组样本量较小，限制了统计推断的效力。出血事件定义为用药期间血红蛋白下降幅度，未纳入关键器官出血或输血等指标。这反映了回顾性研究的客观局限——上述事件在骨科病历记录中较为罕见，难以作为统一判定依据。此定义与国际血栓与止血学会（International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH）完整标准不完全一致，但血红蛋白作为客观、可及的实验室指标，可保证事件判定的可重复性和一致性。已有研究及《低分子肝素临床应用中国专家共识》[9]均认可血红蛋白下降作为出血事件的重要判定指标。未来前瞻性研究应按照 ISTH 完整标准系统采集出血事件信息，并扩大样本量以进一步验证临床意义。

尽管存在上述局限，本研究通过双场景分析，明确了达肝素钠预防场景中 Caprini 评分≥5 分是出血事件的独立危险因素，并反映了骨科达肝素钠真实世界剂量执行偏差问题，具有重要的临床警示意义。国内同类研究多缺乏真实世界的骨科专科数据，本研究的结果可为老年 RA 患者围手术期衰弱干预方案的构建提供关键循证依据，可为后续多中心、前瞻性骨科达肝素钠研究提供基线数据。未来可开展基于本研究药学监护体系的前瞻性干预研究，验证按体质量分层调整剂量在骨科治疗场景的有效性，同时探索达肝素钠在骨科不同亚组（如老年、肾功能异常）患者中的药代动力学特征，为骨科达肝素钠的个体化给药提供更精准的药理学依据。

参考文献

[1] O'Hara NN, O'Toole RV, Frey KP, et al. Risk-stratified thromboprophylaxis effects of aspirin versus low-molecular-weight heparin in orthopedic trauma patients: a secondary analysis of the PREVENT CLOT trial [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2024, 96(4): 573-582.

[2] Wang FT, Grubic N, Carrier M, et al. Risk of venous thromboembolism or hemorrhage among individuals with chronic kidney disease on prophylactic anticoagulant after hip or knee arthroplasty [J]. Am J Hematol, 2023, 98(9): 1374-1382.

[3] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(2): 65-71.

[4] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study [J]. Lancet, 2008, 371(9610): 387-394.

[5] Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017, 26(9): 1033-1039.

[6] Mansournia MA, Geroldinger A, Greenland S, et al. Separation in logistic regression: causes, consequences, and control [J]. Am J Epidemiol, 2018, 187(4): 864-870.

[7] Smeden VM, Groot JAH, Moons KGM, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis [J]. BMC Med Res Methodol, 2016, 16(1): 163.

[8] Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease: Communication from the SSC of the ISTH [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(11): 2119-2126.

[9] 中国药师协会精准药学工作委员会,《低分子肝素临床应用中国专家共识》编委会. 低分子肝素临床应用中国专家共识 [J/OL]. 中国现代应用药学, 2026. (2026-01-26) [2026-01-29]. https://link.cnki.net/urlid/33.1210.r.20260123.1413.001.

[10] 南京健友生化制药股份有限公司. 达肝素钠注射液说明书[Z]. 南京: 南京健友生化制药股份有限公司, 2024. (修订日期: 2024 年 11 月 26 日).

[11] 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(21): 2999-3016.

[12] Andrade C. The P value and statistical significance: misunderstandings, explanations, challenges, and alternatives [J]. Indian J Psychol Med, 2019, 41(3): 210-215.

[13] Puhr R, Heinze G, Nold M, et al. Firth's logistic regression with rare events: accurate effect estimates and predictions ? [J]. Stat Med, 2017, 36(14): 2302-2317.

[14] Bürkner PC, Charpentier E. Modelling monotonic effects of ordinal predictors in Bayesian regression models [J]. Br J Math Stat Psychol, 2020, 73(3): 420-451.

[15] Sendor R, Stürmer T. Core concepts in pharmacoepidemiology: confounding by indication and the role of active comparators [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022, 31(3): 261-269.
[16] Nicolaides AN, Fareed J, Spyropoulos AC, et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence [J]. Int Angiol, 2024, 43(1): 1-222.
[17] Lin Z, Sun H, Chen M, et al. Utilization of the Caprini risk assessment model (RAM) to predict venous thromboembolism after primary hip and knee arthroplasty: an analysis of the Healthcare Cost and Utilization Project(HCUP) [J]. Thromb J, 2024, 22(1): 68.
[18] 陈木欣, 梁好, 赵怡迪, 等. 不同衰弱评估工具在老年术前衰弱筛查中的应用效果比较研究 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(30): 3790-3796.
[19] Fei Wan. Propensity score matching: should we use it in designing observational studies ? [J]. BMC Med Res Methodol, 2025, 25(1): 25.
[20] 胡美婧, 李满娣, 林奕蝶, 等. 不同样本量条件下倾向性评分法与 logistic 回归法估计处理效应的比较研究 [J]. 中国卫生统计, 2021, 38(6): 812-815.
[21] 中国药师协会围手术期用药工作委员会. 围手术期静脉血栓栓塞症防治策略与药学监护专家共识 [J]. 医药导报, 2025, 44(11): 1717-1735.

Dual-scenario real-world study and pharmaceutical care strategy analysis of dalteparin sodium in orthopedic patients

LIU Yan[1], QIU Ji[1], WU Guocui[2], LI Ruilin[1], CHEN Yizhao[1]

[1] Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei First People's Hospital, Hefei 230601, Anhui, China; [2] School of Nursing, Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China

ABSTRACT **AIM**: To analyze the asymmetric risk pattern of "controllable bleeding in prophylaxis versus suboptimal dosing in treatment" during dalteparin sodium use in orthopedic patients using a dual-scenario framework, providing insights for refined anticoagulation management. **METHODS**: This retrospective study included 200 inpatients receiving dalteparin sodium in an orthopedic department (September 2023 to March 2025). Patients were categorized into prophylaxis (*n*=185) and treatment (*n*=15) groups. Multivariate logistic regression identified bleeding risk factors in the prophylaxis group, with stratified analysis and propensity score matching (PSM) assessing potential confounding by indication. For the small treatment group, exploratory analyses (Fisher's exact test, Firth regression, Bayesian methods) were employed. **RESULTS**: In the prophylaxis group, bleeding events occurred in 22.70% of patients. A Caprini score ⩾5 was an independent risk factor (OR=8.06, 95%CI: 1.79–36.20, *P*=0.007), while inappropriate dosing timing was associated with reduced bleeding risk (OR=0.14, 95%CI: 0.05–0.46, *P*=0.001). Stratified analysis and PSM suggested confounding by indication. In the treatment group, subtherapeutic dosing was observed in 93.33% of patients, with a 21.43% treatment failure rate. All failures occurred in the subtherapeutic dosing subgroup, though sample size limitations precluded definitive conclusions. **CONCLUSION**: Dalteparin sodium use in orthopedics shows a dual-scenario pattern: concentrated bleeding risk in prophylaxis and prevalent dosing deviations in treatment. A Caprini score ⩾5 serves as a key bleeding risk indicator in prophylaxis. Failure to implement weight-stratified dosing may contribute to therapeutic failure. The proposed tiered pharmaceutical care framework offers practical guidance for optimizing dalteparin sodium use in orthopedic practice.

KEYWORDS dalteparin sodium; orthopedics; bleeding events; treatment failure; real-world study