

# 抗血小板与抗凝治疗在外周动脉疾病中的应用和研究进展<sup>△</sup>

胡睿<sup>\*</sup>, 缪苏宇<sup>#1</sup>, 章希炜<sup>#2</sup> (南京医科大学第一附属医院血管外科, 南京 210029)

中图分类号 R973<sup>+</sup>.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)05-0619-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.025



**摘要** 外周动脉疾病(PAD)的治疗中需要抗血小板和抗凝措施,以防止血栓形成和维持血管通畅,选择合适的抗血小板和抗凝治疗策略对保障疗效和临床预后至关重要。本文归纳整理国内外PAD抗血小板与抗凝治疗方案和临床研究结果,并进行总结和分析。在PAD患者中使用抗血小板药联合抗凝血药的新方案,明显优于传统的单纯抗血小板或抗凝治疗,同时不增加出血风险。新兴的抗血小板联合抗凝治疗(阿司匹林+利伐沙班)是目前最为安全有效的治疗策略,患者临床受益最大,标志着PAD治疗模式进入新时代。

**关键词** 外周动脉疾病; 抗血小板药; 抗凝血药

## Application and Research Progress of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Peripheral Arterial Disease<sup>△</sup>

HU Rui, MIAO Suyu, ZHANG Xiwei (Dept. of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** Antiplatelet and anticoagulant therapy are required in the treatment of peripheral arterial disease (PAD) to prevent thrombosis and maintain vascular patency, and the selection of an appropriate antiplatelet and anticoagulant therapy strategy is essential to ensure efficacy and clinical prognosis. This paper summarizes and analyzes the antiplatelet and anticoagulant therapy regimens and clinical research results of PAD at home and abroad. New regimen of antiplatelet drugs combined with anticoagulant drugs in patients with PAD is significantly better than traditional antiplatelet or anticoagulant therapy alone, without increasing the risk of bleeding. The emerging antiplatelet combined with anticoagulant therapy (aspirin + rivaroxaban) is currently the safest and most effective treatment strategy, and patients can benefit the most, marking a new era of PAD treatment mode.

**KEYWORDS** Peripheral arterial disease; Antiplatelet drugs; Anticoagulant drugs

外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)是一种以外周血管狭窄为表现的缺血性病变,影响着下肢、上肢和肾等外周器官,从而导致分支动脉狭窄和闭塞性疾病。据估计,全球PAD患病数超过2亿人,吸烟、高血压、糖尿病和肥胖等是引发PAD的危险因素,该病会导致机体出现下肢动脉管腔狭窄、肢体温度降低和肢体坏死等情况,严重影响患者的身体健康和日常生活<sup>[1-2]</sup>。目前,PAD的治疗主要分为药物治疗和血运重建治疗两大类<sup>[3]</sup>。欧洲心脏病学会(ESC)指南推荐PAD患者在发生疾病症状后应接受药物治疗,从而降低心脑血管

事件发生风险,防止疾病进展;若药物治疗无效或产生了严重的间歇性跛行、皮肤溃疡及坏疽等情况,则可通过血运重建治疗<sup>[4]</sup>。然而,不论是药物治疗还是血运重建治疗,都需要抗血小板和抗凝措施,防止血栓形成和维持血管通畅,因此,选择合适的抗血小板和抗凝治疗策略,对保障PAD患者的治疗效果和临床预后至关重要。然而,目前国内外对于PAD的抗血小板或抗凝策略的选择尚有争议,药物之间的使用方法和推荐程度还存在分歧<sup>[4-5]</sup>。因此,本文总结了抗血小板和抗凝治疗PAD的相关研究和经验,拟为未来的PAD治疗方案提供新的思路 and 方向。

### 1 抗血小板治疗

#### 1.1 抗血小板药的类型和作用机制

常规使用的抗血小板药包括阿司匹林、氯吡格雷和西洛他唑等。阿司匹林可以阻断血小板合成激活关键因子血栓素A<sub>2</sub>,继而产生抗血小板作用,防止血栓形成。氯吡格雷主要通过拮抗P2Y<sub>12</sub>受体,阻断Gi信号通路的传导,抑制P2Y<sub>12</sub>受

△基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 81702830)

\* 住院医师, 硕士研究生。研究方向: 血管外科。E-mail: franklin091001@hotmail.com

# 通信作者 1: 主治医师, 博士。研究方向: 血管外科。E-mail: 228354826@qq.com

# 通信作者 2: 主任医师, 副教授。研究方向: 血管外科。E-mail: xiwei1092@126.com

体介导的血小板激活和聚集<sup>[6]</sup>。西洛他唑可通过抑制磷酸二酯酶 3(PDE3)活性,导致富含 PDE3 的细胞内环磷酸腺苷水平升高,减少抗血小板药抵抗的发生,从而防止 PAD 患者的血栓形成和血管阻塞<sup>[7]</sup>。

同时,研究者也对抗血小板药如沃拉帕沙(Vorapaxar)、替格瑞洛进行了 PAD 方面的摸索。沃拉帕沙为血小板的新位点蛋白酶激活受体 1 的受体拮抗剂,能减少血小板聚集倾向,抑制血栓的形成<sup>[8]</sup>。替格瑞洛作为氯吡格雷的同类药,能非竞争性可逆地作用于控制血小板聚集的 P2Y<sub>12</sub> 受体,从而产生抑制作用,更快、更久地阻止体内血小板聚集<sup>[9]</sup>。

## 1.2 抗血小板药治疗 PAD

1.2.1 常规抗血小板药治疗 PAD:目前,ESC 指南指出,一般不给予无症状的 PAD 患者抗血小板治疗,而对于有症状的 PAD 患者,阿司匹林和氯吡格雷均作为 Ia 类推荐<sup>[4]</sup>。然而,多中心临床研究结果发现,有症状的 PAD 患者使用氯吡格雷终点事件(因脑卒中、心肌梗死或者血管疾病引起的死亡)发生率比阿司匹林更低,消化道出血发生率也更低,选用氯吡格雷更为理想,特别是对于出血风险高的 PAD 患者,氯吡格雷可有效避免出血事件的发生,保护性更强<sup>[10]</sup>。但是,在一项临床研究中,研究者将接受经导管主动脉瓣置换术(TAVR)的患者按 1:1 的比例分配为口服抗凝治疗(维生素 K 拮抗剂、华法林等)组和口服抗凝治疗+氯吡格雷组,后者额外接受为期 3 个月的 1 日 75 mg 氯吡格雷治疗,结果显示,12 个月的观察期内,口服抗凝治疗组发生严重出血的患者比例显著低于口服抗凝治疗+氯吡格雷组(21.7% vs. 34.6%, $P=0.01$ ),提示氯吡格雷可能会带来额外的出血风险<sup>[11]</sup>。对于需要长期口服抗凝治疗的患者,氯吡格雷带来的出血风险可能远高于其抗血小板作用带来的收益。

而后,CHARISMA 研究<sup>[12-13]</sup>进一步将氯吡格雷与阿司匹林联合,发现双联方案虽能使 PAD 患者的心肌梗死发生率和缺血事件住院率明显降低,并减少重大心血管不良事件的发生,但在避免后期手术方面并无优势,甚至提高了患者的轻度出血率,风险性较高。因此,PAD 患者在使用该双联方案时还需权衡利弊。而伴有颈动脉狭窄的 PAD 患者,由于脑血管缺血事件的早期复发概率较高,在有症状后可接受双联方案治疗,能有效减少急性缺血性脑卒中、脑卒中复发以及合并血管事件的发生,利大于弊。有研究将接受 TAVR 且没有长期抗凝适应证的患者按 1:1 的比例分配为阿司匹林单抗组和阿司匹林+氯吡格雷双抗组,接受为期 3 个月的治疗,结果显示,12 个月的观察期内,单抗组发生出血的患者比例显著低于双抗组(15.1% vs. 26.6%, $P=0.001$ ),发生血栓栓塞事件的患者比例也显著低于双抗组<sup>[14]</sup>。该研究结果也提示,在血流动力学不稳定或者有人工移植物的环境下,需要重视双联方案带来的额外出血风险,同时需要进一步评估双联方案带来的抗血栓收益。

西洛他唑自上市以来就被推荐用于 PAD 的治疗,这与其自身良好的效果密不可分。一项纵向研究结果表明,西洛他唑比阿司匹林更能降低缺血性脑卒中风险[风险比( $HR$ )为 0.79, $P=0.034$ ],同时不影响出血事件的发生率,疗效甚好<sup>[15]</sup>。不过,由于西洛他唑治疗窗窄,且头痛的不良反应较为

严重,稍大剂量即容易导致不良反应发生,而大部分老年 PAD 患者的代谢功能较差,不良反应发生率更高,因此服药时应特别注意<sup>[16]</sup>。

1.2.2 抗血小板药治疗 PAD 的新用法:沃拉帕沙在理论上不干扰正常血小板保护性的凝血途径,因而,其被期待成为不增加出血风险且具备良好降低血管事件发生率的新型抗血小板药。研究发现,与安慰剂相比,沃拉帕沙能降低 PAD 患者急性肢体缺血发生率(2.3% vs. 3.9%, $P=0.006$ )和肢体血管再开通的比例(18.4% vs. 22.2%, $P=0.017$ )<sup>[17]</sup>;经过 3 年随访发现,患者的后期血运重建率也明显降低(15.3% vs. 19.3%, $P=0.003$ ),效果优异<sup>[18]</sup>。然而,由于该药同样可能增加出血风险,因此使用时有必要对 PAD 患者进行血栓形成与出血风险的仔细评估,有脑卒中或脑缺血发作史的患者应谨慎使用沃拉帕沙<sup>[19]</sup>。

也有学者探索另一种抗血小板药替格瑞洛对 PAD 的治疗效果。EUCLID 研究中<sup>[20-21]</sup>,接受替格瑞洛治疗的患者在主要疗效终点事件发生率( $HR=1.02$ , $P=0.65$ )、急性肢体缺血( $HR=1.03$ , $P=0.85$ )、大出血( $HR=1.10$ , $P=0.49$ )和后期血运重建( $HR=0.95$ , $P=0.298$ )等方面与接受常规抗血小板药氯吡格雷治疗患者的差异均无统计学意义。然而,在另一项对 PAD 患者脑卒中和短暂性脑缺血的研究中,替格瑞洛能降低全因脑卒中发生率和脑缺血发生率,患者可能从中受益<sup>[22]</sup>。THALES 研究<sup>[23]</sup>也发现,替格瑞洛联合阿司匹林在轻度或高危脑卒中患者中有特别的优势。因此,2021 年版 ESC 抗血栓共识也认为颈动脉狭窄的患者在合并脑卒中或短暂性脑缺血发作的情况下,可考虑使用替格瑞洛的联合用药方案。

## 1.3 抗血小板治疗在血运重建治疗中的应用

对于严重的 PAD 患者,进行血运重建治疗是改善其生活质量和避免肢体坏死的重要途径。而在外周血运重建后,通常患者的移植物阻塞和急性肢体缺血的风险会随之增加,因此,抗血小板治疗是血运重建治疗的重要组成部分。

Robertson 等<sup>[24]</sup>的 Meta 分析结果显示,血运重建治疗时进行抗血小板治疗可减少外周血管内治疗后 6 个月的再狭窄/再闭塞情况。但由于患者手术定位(主-髂动脉、股-腘动脉或膝下动脉)和病变形态(长闭塞与短狭窄、钙化程度)的不同,抗血小板方案的选择、持续时间和用法用量也存在差异<sup>[25]</sup>。对于进行血管内手术的 PAD 患者,使用阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg 的双抗血小板治疗,在术后 1~3 个月能明显获益<sup>[4]</sup>。6 个月时,双抗血小板的患者再次血运重建率明显优于单用阿司匹林。但遗憾的是,双抗血小板方案在术后 12 个月的优势便不再明显<sup>[26]</sup>。

为了能更长久地保障 PAD 患者的术后效果,研究者也对其他药物进行了研究。有关西洛他唑的血管内介入治疗的 Meta 分析结果显示,在加权平均随访时间为(12.5±5)个月期间,使用西洛他唑抗血小板治疗在改善术后的血管通畅、避免不良肢体事件、靶病变血运重建和大截肢方面大有益处<sup>[27]</sup>。然而,也有部分药物的效果并不理想。例如,TRA 2°P-TIMI 50 临床研究<sup>[28]</sup>中发现,患者经新型抗血小板药沃拉帕沙干预后再次接受血运重建术率虽较安慰剂有所降低,但差异并无统计学意义(21.2% vs. 25.3%, $HR=0.86$ , $P=0.062$ ),且不良反

应方面的证据也不够充足。可见,抗血小板治疗用于血运重建治疗总体存在收益,但部分新型抗血小板药在血运重建方面的效果还有待验证。

## 2 抗凝治疗

### 2.1 抗凝血药的类型和作用机制

抗凝血药在 PAD 的治疗中虽不如主流的抗血小板药,但仍占有一席之地。华法林为维生素 K 抑制剂,其可通过抑制 2,3-环氧化物(维生素 K 环氧化物)的相互转化而发挥抗凝作用,也是临床常规的抗凝血药之一<sup>[29]</sup>。

直接口服抗凝血药(direct oral anticoagulants, DOAC)有阿哌沙班、利伐沙班和艾多沙班等,该类药物起效快,使用方便。作为 Xa 因子抑制剂,利伐沙班可在凝血过程中阻止级联反应,通过高选择性抑制 Xa 因子发挥抗凝作用,不但可以阻断内源性凝血,还可抑制外源性凝血,具有更高的抗凝效果<sup>[30]</sup>。

### 2.2 抗凝血药治疗 PAD

2.2.1 常规抗凝血药治疗 PAD:低剂量华法林虽能有效改变 PAD 患者的凝血效果,但在无口服抗凝治疗指征时,单独使用华法林既不能减少缺血性心脑血管事件,反而会增加并发症的发生风险,因此,临床通常并不将其单独用于 PAD 的治疗中,美国心脏病学会指南也对该方面进行了说明<sup>[5]</sup>。且华法林起效较慢,使用时还需要定期监测国际标准化比值(INR),从而调整有效剂量,但现实情况下,接受华法林治疗的患者多数无法规范监测 INR,容易导致抗凝不足或抗凝过度,从而增加血栓栓塞或出血的可能性<sup>[31]</sup>。

2.2.2 DOAC 治疗 PAD:一项对比利伐沙班与华法林和阿司匹林的 Meta 分析结果显示,单用利伐沙班并不能降低 PAD 患者心肌梗死、缺血性脑卒中、心血管原因死亡或任何原因死亡的风险,且与单独使用阿司匹林或华法林相比,利伐沙班治疗的大出血或临床相关出血的概率高 1.57 倍<sup>[32]</sup>。

另一类新型药物阿哌沙班与利伐沙班虽在机制上有所相似,但药动学存在区别,目前对其在 PAD 中的临床有效性和安全性还知之甚少。ARISTOTLE 研究<sup>[33]</sup>尝试将阿哌沙班与华法林进行各方面的比较,发现在减少大出血反应方面,阿哌沙班与华法林的差异无统计学意义,疗效也未见更优。但另一项 PAD 同时伴随非瓣膜性心房颤动患者的研究中提到,阿哌沙班能降低卒中/全身性栓塞发生率、大出血发生率和因病死亡率,具有较好的效果,可能存在获益情况<sup>[34]</sup>。来自国内的一项大样本回顾性队列研究也指出,比起常规抗凝血药华法林,伴随心房颤动的 PAD 患者使用 DOAC 可使急性心肌梗死、下肢血栓栓塞、后期血运重建、下肢截肢和大出血的概率明显降低( $P < 0.05$ ),且该优势在高危亚组(即  $\geq 75$  岁、糖尿病、肾损害或同时使用抗血小板药)患者中尤为明显<sup>[35]</sup>。提示需进一步细分 PAD 患者群体,同时考虑伴随疾病的因素,根据患者的不同情况给予个体化的治疗方案。

### 2.3 抗凝治疗在血运重建治疗中的应用

Dutch BOA 研究<sup>[36-37]</sup>就抗凝血药华法林在血运重建治疗方面进行了 21 个月的随访,发现患者发生移植物闭塞的概率并不低于阿司匹林,且出血风险加倍(108 例 vs. 56 例,  $P < 0.05$ )。Rahmatian 等<sup>[38]</sup>的系统评价发现,华法林在减少 PAD 患者的主要心血管不良事件或主要不良肢体事件方面没有益

处,但全因死亡率和大出血率升高,可见血运重建治疗使用抗凝药华法林并非合适之选。

为了进一步探索抗凝治疗在血运重建治疗中的应用,2022 年一项有关 DOAC 的研究结果显示,若在  $< 30$  d 内经 DOAC 干预治疗,高危 PAD 患者搭桥手术后 12 个月内的移植物通畅率明显高于华法林(初级通畅率分别为 83.3% 和 57.1%,  $P = 0.03$ ),且不良反应发生率更低,不需要进行药物监测,患者依从性更高,因而 DOAC 有望成为华法林的安全替代<sup>[39]</sup>。不过该研究的样本量较小,且为回顾性研究,上述结果还有待更多相关数据进行证明。而在 GALILEO 研究<sup>[40]</sup>中,研究者将 TAVR 术后患者进行随机分配,分别接受 1 日 10 mg 利伐沙班(前 3 个月 1 日加用 75~100 mg 阿司匹林)和 1 日 75~100 mg 阿司匹林(前 3 个月 1 日加用 75 mg 氯吡格雷),研究两组患者血栓栓塞风险和出血风险,结果显示,利伐沙班患者在观察期内表现出较高的血栓栓塞风险( $HR = 1.35$ ,  $95\%CI = 1.01 \sim 1.81$ ,  $P = 0.04$ )和出血风险( $HR = 1.50$ ,  $95\%CI = 0.95 \sim 2.37$ ,  $P = 0.08$ )。对于血流动力学不稳定或者瓣膜等人工植入物引起的血栓,DOAC 相比抗血小板药的作用可能有限,有待进一步的临床研究。

## 3 抗血小板联合抗凝治疗 PAD

### 3.1 抗血小板药联合 DOAC 治疗 PAD

鉴于单用抗血小板和单用抗凝方案的部分局限性,为了更好地为 PAD 患者提供用药选择,2018 年大型 COMPASS 研究提出了抗血小板药联合 DOAC(阿司匹林+利伐沙班)的新思路。该研究将患者分为阿司匹林+利伐沙班(联合组)、阿司匹林+安慰剂(单抗血小板组)和利伐沙班+安慰剂(单抗凝组)<sup>[41]</sup>。结果显示,联合组患者的严重心血管不良事件发生率( $P = 0.0047$ )和肢体不良事件发生率( $P = 0.0037$ )<sup>[42-43]</sup>更低。而联合组患者的出血现象虽发生率稍高(3% vs. 2%,  $P = 0.0089$ ),但总体可控,且集中表现为较轻的消化道出血,致命出血或者重要器官出血的概率并未显著增加,临床收益明显超过风险<sup>[43]</sup>。此外,对于无症状的颈动脉狭窄或有颈动脉重建史的 PAD 患者,在合并其他严重相关病变时会有较高的血栓风险,也建议长期小剂量利伐沙班+阿司匹林治疗,目前该新方案已被写入 2019 版欧洲血管医学学会外周动脉疾病指南和 2021 版 ESC 抗血栓治疗共识中,并特别推荐作为心血管事件风险高但出血风险低的 PAD 患者的重要治疗方法<sup>[44-45]</sup>。

### 3.2 抗血小板药联合 DOAC 在血运重建治疗中的应用

鉴于 COMPASS 研究的成功经验,2020 年有学者尝试借鉴该思路,在血管重建治疗的 PAD 患者中采用相同的方案,即观察组患者接受抗血小板药联合 DOAC(阿司匹林+利伐沙班)治疗,对照组患者为单抗血小板(阿司匹林)治疗,结果显示,观察组患者主要终点(急性肢体缺血、肢体缺血引起的截肢、心肌梗死、脑卒中和其他心血管病引起的死亡)发生率低于对照组(17.3% vs. 19.9%,  $P = 0.009$ ),且两组患者出血事件发生率的差异无统计学意义(2.65% vs. 1.87%,  $P = 0.07$ )<sup>[46]</sup>。进一步亚组分析结果显示,若在阿司匹林+利伐沙班的基础上再加用氯吡格雷,总体并未获益,且国际血栓与止血学会定义的大出血风险增加,尤其是在服药 30 d 后尤为明显<sup>[47]</sup>。提示抗血小板药联合 DOAC 在血运重建治疗中疗效

甚佳,但继续增加药物的种类并不能达到更好的效果,采用阿司匹林+利伐沙班的方案便能实现收益最大化。

#### 4 临床研究新展望

随着药物的不断研发和临床研究的不断开展,研究者也期望通过克服以往药物和治疗方案所存在的缺陷和不足之处,为 PAD 患者带来更多新兴的治疗选择。

艾多沙班为新上市的 Xa 因子抑制剂,用于防治心房颤动患者的脑卒中和体循环栓塞,具有良好的抗凝效果,同时不会带来明显的出血风险,是一种安全有效的 DOAC<sup>[48]</sup>。COMBINE-AF 研究<sup>[49]</sup>就该药在 PAD 患者中进行了亚组分析,发现使用艾多沙班能使合并 PAD 的患者心血管死亡风险相对降低 49%,并且对其他多种疾病的高危患者也存在明确临床净获益,目前该药表现优异。当然,该研究为亚组分析的结果,存在样本量较小、代表性差的局限性,因此,具体的不良反应及相关作用尚不明确,所存在的空白之处还有待进行大规模、多中心的相关研究和探索。

13%~15%的患者使用常规抗血小板药氯吡格雷后,由于 CYP2C19 基因的多态性,体内难以生成活性代谢物,从而导致血栓形成,发生严重不良事件,即“氯吡格雷抵抗”<sup>[50]</sup>。我国研发的维卡格雷就是针对“氯吡格雷抵抗”而设计的一款新药,以往健康受试者的研究结果显示,维卡格雷起效快、剂量小、出血风险低,有望成为更优的抗血小板药<sup>[51]</sup>。目前,探索维卡格雷在 PAD 适应证方面的 II 期临床研究已在筹备开展,期待该药能在 PAD 患者中有良好的表现。

#### 5 结论

20 余年来,PAD 的治疗方案从单纯抗血小板或抗凝治疗,发展到目前的抗血小板联合抗凝治疗,治疗方案一直在不断更新和优化。PAD 患者的抗血小板治疗,双抗血小板治疗虽能获得比单抗血小板治疗更优的疗效,但也可能伴随更高的不良反应发生风险,双抗与单抗之间的选择还有待权衡。抗凝治疗方面,若在无抗凝指征的情况下单用抗凝血药,总体效果并不理想,并非合适之选,DOAC 还待进一步探究。抗血小板联合抗凝治疗方面,联合用药方案(利伐沙班+阿司匹林)既能降低严重心血管不良事件和严重肢体不良事件的发生率,同时出血风险不明显,是目前 PAD 患者的最优选择,也是 2021 版 ESC 抗血栓治疗共识的特别推荐。而随着新的临床研究的不断开展,新药的不断研发,相信未来会有更优化的抗血小板、抗凝治疗策略用于 PAD 患者,从而不断为患者提供更加安全、有效的新选择。

#### 参考文献

[1] SHAMAKI G R, MARKSON F, SOJI-AYOADE D, et al. Peripheral artery disease: a comprehensive updated review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(11): 101082.

[2] CAMPIA U, GERHARD-HERMAN M, PIAZZA G, et al. Peripheral artery disease: past, present, and future [J]. *Am J Med*, 2019, 132(10): 1133-1141.

[3] GOLLEDGE J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(7): 456-474.

[4] ABOYANS V, RICCO J B, BARTELINK M L E L, et al. 2017

ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(9): 763-816.

[5] GERHARD-HERMAN M D, GORNIK H L, BARRETT C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2017, 135(12): e686-e725.

[6] CHEN J Z, TANG Y, ZHONG Y, et al. P2Y12 inhibitor clopidogrel inhibits renal fibrosis by blocking macrophage-to-myofibroblast transition [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(9): 3017-3033.

[7] SANADA F, KANBARA Y, TANIYAMA Y, et al. Induction of angiogenesis by a type III phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  and cAMP pathways in vascular cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(3): 545-552.

[8] MORRISON J T, GOVSYEYEV N, HESS C N, et al. Vorapaxar for prevention of major adverse cardiovascular and limb events in peripheral artery disease [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2022, 27: 10742484211056115.

[9] DANIELAK D, KARA ŽNIEWICZ-LADA M, GŁÓWKA F. Ticagrelor in modern cardiology-an up-to-date review of most important aspects of ticagrelor pharmacotherapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(2): 103-112.

[10] CREAGER M A. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events [J]. *Vasc Med*, 1998, 3(3): 257-260.

[11] NIJENHUIS V J, BROUWER J, DELEWI R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1696-1707.

[12] BHATT D L, FOX K A A, HACKE W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717.

[13] CACOUB P P, BHATT D L, STEG P G, et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(2): 192-201.

[14] BROUWER J, NIJENHUIS V J, DELEWI R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1447-1457.

[15] LEE W H, CHU C Y, HSU P C, et al. Comparison of antiplatelet and antithrombotic therapy for secondary prevention of ischemic stroke in patients with peripheral artery disease: population-based follow-up study in Taiwan [J]. *Circ J*, 2013, 77(4): 1046-1052.

[16] BROWN T, FORSTER R B, CLEANTHIS M, et al. Cilostazol for intermittent claudication [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 1999, 41(1052): Cd003748.

[17] BONACA M P, SCIRICA B M, CREAGER M A, et al. Vorapaxar

- in patients with peripheral artery disease; results from TRA2 |degrees| P-TIMI 50 [J]. *Circulation*, 2013, 127(14): 1522-1529, 1529e1-1529e6.
- [18] BONACA M P, GUTIERREZ J A, CREAGER M A, et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease; results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2° P-TIMI 50) [J]. *Circulation*, 2016, 133(10): 997-1005.
- [19] LAM S, TRAN T. Vorapaxar: a protease-activated receptor antagonist for the prevention of thrombotic events [J]. *Cardiol Rev*, 2015, 23(5): 261-267.
- [20] HIATT W R, FOWKES F G R, HEIZER G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 32-40.
- [21] HESS C N, HUANG Z, PATEL M R, et al. Acute limb ischemia in peripheral artery disease [J]. *Circulation*, 2019, 140(7): 556-565.
- [22] KOLLS B J, SAPP S, ROCKHOLD F W, et al. Stroke in patients with peripheral artery disease [J]. *Stroke*, 2019, 50(6): 1356-1363.
- [23] KAUSHIK A, DEORA S, CHOUDHARY R. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(17): 1692-1693.
- [24] ROBERTSON L, GHOURI M A, KOVACS F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(8): CD002071.
- [25] ESPINOLA-KLEIN C, WEIBER G, SCHMITT V, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 927645.
- [26] TEPE G, BANTLEON R, BRECHTEL K, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(9): 1998-2006.
- [27] MEGALY M, ABRAHAM B, SAAD M, et al. Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of peripheral artery disease [J]. *Vasc Med*, 2019, 24(4): 313-323.
- [28] BONACA M P, CREAGER M A, OLIN J, et al. Peripheral revascularization in patients with peripheral artery disease with vorapaxar; insights from the TRA 2° P-TIMI 50 trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(20): 2157-2164.
- [29] LIU S X, SHEN G M, LI W K. Structural and cellular basis of vitamin K antagonism [J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(9): 1971-1983.
- [30] PEETERS S, WARNEZ M. [Oral rivaroxaban (Xarelto)] [J]. *J Pharm Belg*, 2013(1): 37-40.
- [31] KOW C S, SUNTER W, BAIN A, et al. Management of outpatient warfarin therapy amid COVID-19 pandemic: a practical guide [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(4): 301-309.
- [32] HAO Y J, HAN W T, MOU D T, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban therapy for patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2021, 55(7): 712-720.
- [33] HU P T, LOPES R D, STEVENS S R, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease; insights from the ARISTOTLE trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(1): e004699.
- [34] LOPES R D, STEFFEL J, DI FUSCO M, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants in adults with non-valvular atrial fibrillation and concomitant coronary/peripheral artery disease [J]. *Am J Med*, 2018, 131(9): 1075-1085. e4.
- [35] LEE H F, SEE L C, LI P R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients with concomitant peripheral artery disease [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(1): 50-58.
- [36] TANGELDER M J, ALGRA A, LAWSON J A, et al. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery. Dutch BOA study group [J]. *J Vasc Surg*, 2001, 33(3): 522-527.
- [37] ARIESEN M J, TANGELDER M J D, LAWSON J A, et al. Risk of major haemorrhage in patients after infrainguinal venous bypass surgery; therapeutic consequences? The Dutch BOA (bypass oral anticoagulants or aspirin) study [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30(2): 154-159.
- [38] RAHMATIAN D, BARRY A R. Antiplatelet therapy with or without anticoagulant therapy for lower extremity peripheral artery disease: a systematic review [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2021, 78(23): 2132-2141.
- [39] MEGHPARA M K, TONG Y, SEBASTIAN A, et al. Effect of direct oral anticoagulants versus warfarin on patency in High-Risk bypass patients [J]. *Ann Vasc Surg*, 2023, 88: 63-69.
- [40] DANGAS G D, TIJSSEN J G P, WÖHRLE J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2): 120-129.
- [41] ANAND S S, BOSCH J, EIKELBOOM J W, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10117): 219-229.
- [42] ANAND S S, CARON F, EIKELBOOM J W, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20): 2306-2315.
- [43] ANAND S S, EIKELBOOM J W, DYAL L, et al. Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in relation to vascular risk in the COMPASS trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(25): 3271-3280.
- [44] ABOYANS V, BAUERSACHS R, MAZZOLAI L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(39): 4013-4024.
- [45] FRANK U, NIKOL S, BELCH J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease [J]. *Vasa*, 2019, 48(Suppl 102): 1-79.

(下转第 627 页)