

外周动脉疾病抗栓治疗进展

陈媛*, 袁忠明

重庆医科大学附属第二医院老年科, 重庆

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月20日

摘要

随着全世界老龄化的进展, 外周动脉疾病(peripheral arterial diseases, PAD)的患病率逐渐上升, PAD与糖尿病、高血脂、高血压、吸烟等危险因素密切相关; PAD患者通常有广泛的动脉粥样硬化, PAD进展与其他心血管事件和心血管死亡风险增加相关。因此, 外周动脉疾病患者应同时接受非药物和药物二级预防, 以降低心血管事件以及其他并发症的风险。目前PAD的治疗方式主要包括生活方式干预、药物治疗与手术治疗, 而药物治疗主要包括他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂以及抗栓治疗等, 其中抗栓治疗受到越来越多的关注, 本篇综述的重点是介绍PAD的抗血小板和抗凝治疗。无症状PAD不需要抗凝或抗血小板治疗, 而对于有缺血性下肢症状(如动脉粥样硬化引起的间歇性跛行或严重肢体缺血)的患者, 应使用小剂量阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗。对于复发性缺血事件风险高、有症状的PAD患者, 以及因PAD接受过血管内或开放手术干预的患者, 应考虑阿司匹林联合小剂量口服直接抗凝剂(direct oral anticoagulants, NOACs)利伐沙班治疗, 并权衡出血风险。

关键词

外周动脉疾病, 抗血小板, 抗凝, 利伐沙班

Advances in Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Diseases

Yuan Chen*, Zhongming Yuan

Department of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 20th, 2023

Abstract

With the progress of aging in the world, the prevalence of peripheral artery diseases has gradually

*通讯作者。

文章引用: 陈媛, 袁忠明. 外周动脉疾病抗栓治疗进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11416-11422.

DOI: 10.12677/acm.2023.1371596

increased. PAD is closely related to diabetes, hyperlipidemia, hypertension, smoking and other risk factors. Patients with PAD usually have extensive atherosclerosis. Progression of PAD is associated with an increased risk of other cardiovascular events and cardiovascular death. Therefore, patients with PAD should receive both nonpharmacologic and pharmacologic secondary prevention to reduce the risk of cardiovascular and other complications. At present, the treatment of PAD mainly includes lifestyle intervention, drug therapy and surgical treatment, and drug therapy mainly includes statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors and antithrombotic therapy, among which antithrombotic therapy has received more and more attention. The focus of this review is on antiplatelet and anticoagulant therapy for PAD. Asymptomatic PAD does not require anticoagulant or antiplatelet therapy, whereas antiplatelet therapy with low-dose aspirin or clopidogrel should be used in patients with ischemic lower-extremity symptoms, such as intermittent claudication or critical limb ischemia due to atherosclerosis. Aspirin combined with low dose of rivaroxaban should be considered for symptomatic PAD patients with a high risk of recurrent ischemic events, and for those who have received endovascular or open surgical intervention for PAD, and the risk of bleeding should be weighed.

Keywords

Peripheral Arterial Diseases, Antiplatelet, Anticoagulant, Rivaroxaban

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化是全身性的动脉性疾病, 主要累及脑动脉、冠状动脉和外周动脉。外周动脉疾病的患病率高, 全球有超过 2 亿人患病, 并且患者人数还在不断增加[1]。部分 PAD (peripheral arterial diseases) 患者无症状, 部分患者可出现间歇性跛行、静息痛等表现; PAD 患者是多血管动脉粥样硬化的高危人群[2]。PAD 患者的动脉粥样硬化负荷高, 心血管事件的风险增加。与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)等动脉粥样硬化疾病相比, 指南中的建议在 PAD 患者中规范化运用较少。对于接受下肢血运重建术(lower extremity revascularization, LER)治疗的慢性肢体缺血患者目前的抗栓治疗仍存在很大程度的不规范性, 抗栓治疗的处方也与报销政策也存在一定程度的相关, 对血栓形成和出血风险的个体化评估有很大程度的缺失[3]。目前对于 PAD 患者, 除了控制心血管疾病的危险因素外, 抗血栓治疗是其中不可缺少的一项, 有效的抗血栓治疗可有效地降低如心肌梗死、脑梗塞等心血管不良事件以及如截肢和急性肢体缺血等主要不良肢体事件的发生, 从而降低疾病的致残率及死亡率等。目前的指南涵盖了外周动脉粥样硬化或栓塞引起的 PAD 急性期或慢性期的溶栓、血管内和开放手术治疗, 以及戒烟、降脂和降血压的相关建议。这篇综述的重点是抗血栓治疗作为外周动脉粥样硬化的二级预防。

2. 抗血小板治疗

1) 阿司匹林, 又称乙酰水杨酸, 阿司匹林与环氧合酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1)活性部位多肽链 529 位丝氨酸残基的羟基结合使之乙酰化, 不可逆地抑制 COX-1 的活性, COX-1 不能与花生四烯酸结合, 从而抑制血小板和血管内膜血栓素 A₂ 的合成, 发挥抗血小板的作用。然而, 阿司匹林的抗血栓特性不仅限于血小板活性, 还通过减少产生凝血酶的磷脂表面, 减弱凝血级联共同途径的关键步骤。

在无症状 PAD 中, 在一项阿司匹林治疗无症状 PAD 患者试验中发现与安慰剂相比, 100 mg 阿司匹林组患者心血管事件没有显著减少[4]。在 POPADAD 试验也发现[5], 在 ABI 异常但无其他动脉粥样硬化症状的患者中, 长期服用阿司匹林的心血管结局无差异。而且欧洲心脏病学会也不建议对无症状的患者采用常规抗血小板治疗[6]。在有症状的 PAD 患者中, PAD 最常见的表现是下肢动脉疾病(lower extremity artery disease, LEAD), 常规 PAD 患者抗血栓管理的核心因素是使用抗血小板药物。抗血小板治疗可以预防 LEAD 患者的肢体相关事件和心血管事件, 因此目前欧洲心脏病学会和美国心脏协会/美国心脏病学会指南均推荐对有症状的 LEAD 患者进行长期抗血小板治疗[6]。在有症状 PAD 患者中, 阿司匹林已被证明对减少主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)有益, 被作为 I 类推荐[7]。

2) 氯吡格雷, 氯吡格雷选择性地抑制二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)与血小板受体的结合及抑制 ADP 介导的糖蛋白 GPIIb/IIIa 复合物的活化, 从而抑制血小板聚集, 血小板膜上 ADP 受体有三种, 即 P2Y₁、P2Y₁₂ 和 P2X₁, P2Y₁ 存在于血小板和内皮细胞, P2Y₁₂ 仅存在于血小板膜上, 氯吡格雷选择性拮抗 P2Y₁₂ 引起的血小板聚集, 而不影响 ADP 介导的血管反应; 氯吡格雷也可抑制非 ADP 引起的血小板聚集, 对血小板 ADP 受体的作用是不可逆的。口服吸收迅速, 血浆中蛋白结合率为 98%, 在肝脏代谢, 主要代谢产物无抗血小板聚集作用。

在 CAPRIE 研究中[8], 氯吡格雷在减少 PAD 患者的心血管事件(心血管死亡、心肌梗死、中风)方面优于阿司匹林, 同时研究认为氯吡格雷的总体安全性至少与中剂量阿司匹林一样好。在 CHARISMA 试验中[9], 在有稳定的动脉粥样硬化或危险因素的广泛人群中研究了阿司匹林和 P2Y₁₂ 抑制剂氯吡格雷联合治疗, 亚组分析提出了在有症状的动脉粥样硬化患者(尤其是既往有心肌梗死的患者)中获益的假设, 在 PAD 患者中, 主要终点是无明显差别的, 而且联合用药组中度或重度出血较多。也有研究发现[10], 在严重肢体缺血患者中, 围手术期双联抗血小板治疗可降低动脉粥样硬化血栓形成的生物标志物, 而不会引起不可接受的出血。最近一项关于缺血性高风险的稳定型心血管疾病(stable cardiovascular disease, SCVD)的荟萃分析发现, 在缺血风险高的 SCVD 患者队列中, 倾向于首先推荐氯吡格雷或替格瑞洛单药治疗。但对于复发性 MACE 患者, 可考虑使用氯吡格雷联合阿司匹林或利伐沙班联合阿司匹林治疗[11]。

3) 替格瑞洛, 本身即为活性药物, 通过直接可逆地结合到 ADP 结合点的 P2Y₁₂ 受体上, 有效地抑制 ADP 介导的 P2Y₁₂ 受体激活。在有症状的 PAD 中, 替格瑞洛与氯吡格雷单药治疗 PAD 的对比研究在有 13885 例患者参与的替格瑞洛应用于外周动脉疾病(EUCLID)试验中进行[12], 试验发现两组在判定心血管死亡、心肌梗死或缺血性卒中的主要疗效终点方面无统计学差异, 在急性肢体的次要终点和肢体血运重建术或大出血并发症也无差异, 两组的出血风险相当, 且替格瑞洛组患者呼吸困难的发生率较高。虽然替格瑞洛缺乏优势, 但有研究表明替格瑞洛是克服氯吡格雷耐药的有效方法, 氯吡格雷耐药在心血管人群中可达 65% [13]。有研究发现, 在有心肌梗死病史的高危患者中评估了阿司匹林联合替格瑞洛与阿司匹林单药治疗, 结果显示 MACE 显著减少。有较大的绝对获益(3 年绝对风险降低 5%)和较低的心血管死亡率和全因死亡率; 并且与安慰剂相比, 替格瑞洛组的主要肢体不良事件(major adverse limb events, MALE)比例显著降低了约 40% [14]。THEMIS 试验中证实阿司匹林 + 替格瑞洛联合治疗在共病 PAD (PAD + CAD)患者中减少了 MACE, 并且使 MALE 减少了约 50% [15]。

4) 西洛他唑, 为可逆性磷酸二酯酶 III (phosphodiesterase III, PDG-III)抑制剂, 西洛他唑通过抑制 PDG-III 升高血小板内的环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP)而具有抗血小板、扩张血管和抗血管增值作用。有研究表明, 西洛他唑可增加外周动脉疾病的皮肤灌注压[16]。也有研究发现[17], 在 PAD 患者中, 与安慰剂组相比, 西洛他唑组降低了运动前后脂质氢过氧化物水平的增加(6 周: 运动前: -11.8% vs +5.8%,

$p = 0.003$; 运动后: -12.3% vs. $+13.9\%$, $p = 0.007$; 24 周: 运动前: -15.5% vs. $+12.0\%$, $p = 0.025$), 相对于安慰剂组, 西洛他唑组绝对跛行距离的平均百分比比较基线有更显著的改善(6 周: 77.2% vs 26.6% , $p = 0.026$; 24 周: 161.7% vs 79.0% , $p = 0.048$), 提示西洛他唑不仅能减轻 PAD 患者运动引起的缺血再灌注损伤, 还能显著改善 PAD 患者的绝对跛行距离。尽管西洛他唑可改善患者跛行症状, 但有荟萃分析研究表明, 西洛他唑对 PAD 患者的全因或心血管死亡率缺乏确定的证据[18]。

5) 沃拉帕沙(vorapaxar), 它通过抑制蛋白酶激活受体 1 (protease-activated receptors-1, PAR-1)作用于血小板而发挥抗血小板作用。有研究发现, 在 PAD 队列中, 沃拉帕沙与安慰剂组患者的心血管死亡、心肌梗死或卒中的主要终点无显著差异。而急性肢体缺血住院率和外周动脉血运重建率均下降 41%, 但使用沃拉帕沙后发现中度至重度出血增加[19]。

3. 抗凝治疗

有人提出, 凝血酶(即活化的凝血因子 II)导致了部分急性事件发生后早期 MACE 的残余风险, 纤维蛋白生成极低的持续性高凝状态[20]。当动脉粥样硬化斑块破裂后, 组织因子及内皮下胶原通过内源及外源性凝血途径触发凝血酶生成, 凝血酶通过结合蛋白酶激活受体(PAR-1 和 PAR-4)激活血小板, 活化的血小板可促使凝血因子聚集于其表面进而进一步促进凝血酶生成, 凝血酶使纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 纤维蛋白聚集形成纤维蛋白网, 最终导致血栓形成。因此, 血小板激活/聚集途径和凝血途径均参与动脉血栓形成, 凝血酶激活的蛋白酶激活受体触发血小板活化和一系列促炎和促动脉粥样硬化效应。而且有研究发现, PAD 患者外周血管介入术后深静脉血栓形成(DVT)是常见的并发症, 30 天和 90 天累积发生率分别为 3.8%和 4.8%, 术后 30 天和 90 天肺栓塞的累积发生率分别为 0.9%和 1.2% [21]。故目前指南多推荐在常规抗血小板的基础上加用少量抗凝药物对抗 PAD 及 PAD 血管术后患者导致的心血管风险。本文主要介绍口服抗凝药物, 包括传统的华法林以及 NOACs, 目前 NOACs 有四种代表性药物, 分别为达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班, 达比加群为直接凝血酶抑制剂, 利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班均为 X 因子抑制剂。

1) 华法林, 维生素 K 拮抗剂, 抑制维生素 K 在肝内由环氧化物向氢醌型转化, 从而阻止维生素 K 的反复利用。在 WAVE 试验中, 阿司匹林和华法林联合应用抗血小板抗凝药物治疗 PAD 患者, 华法林全剂量使用, 目标 INR 在 2 到 3 之间。结果发现阿司匹林和华法林联合应用在 MACE 或肢体结局方面无获益, 且具有不可耐受的安全性, 危及生命的出血风险约为阿司匹林单独治疗的 3 倍[22]。而且也有研究表明, 对于接受血管内治疗的 PAD 患者, 氯吡格雷联合华法林在预防再狭窄方面并不比单用氯吡格雷更有效。相反, 抗血小板联合抗凝治疗增加临床出血事件[23]。目前, 华法林在大多数 PAD 患者中并无长期使用的常规适应证, 并且已在很大程度上被更新、更安全的抗凝剂(如 X 因子抑制剂)所取代。

2) 利伐沙班, 一种口服 X 因子抑制剂, 主要通过直接、选择性和可逆地抑制凝血因子 Xa 的活性, 进而减少凝血酶生成发挥抗凝作用; 而且抑制因子 Xa 可减少凝血酶的产生, 还可降低血小板活化[24]。口服 X 因子抑制剂还包括阿哌沙班和依度沙班。

在 COMPASS 试验中, 7470 例 PAD 患者, 随机分为阿司匹林 100 mg qd 联合利伐沙班 2.5 mg bid 组、利伐沙班 5 mg bid 组以及阿司匹林 100 mg qd 组, 中位随访时间为 13 个月。结果显示阿司匹林 100 mg qd 联合利伐沙班 2.5 mg bid 组治疗 PAD, 降低 MACE 和 MALE, 风险分别降低了 28%及 46%, 联合治疗显著增加了大出血, 但不增加致命性大出血, 显示出积极作用超过了这些副作用[25]。在 VOYAGER PAD 实验中研究了在接受外科或血管内血运重建的广泛 PAD 患者人群中 PAD 患者能否从利伐沙班治疗中获益, 6564 例 PAD 患者被随机分配, 3286 例接受利伐沙班 2.5 mg bid 联合标准剂量阿司匹林治疗, 3278 例接受标准剂量阿司匹林治疗, 中位随访 28 个月。研究结果表明在阿司匹林基础上加用利伐沙班(2.5 mg,

2次/d), 总体而言, 由急性肢体缺血、大血管截肢、心肌梗死或缺血性卒中构成的复合主要结局显著减少, 虽然出血较多, 但颅内出血或致死性出血并未增加, 获益风险比为 6:1 [26]。而且陈隽等人也在症状下肢动脉抗栓治疗分析中发现, 在下肢病变稳定的 PAD 患者中, 相比于对照组(西洛他唑, 100 mg, 2次/d), 治疗组(利伐沙班, 2.5 mg, 2次/d + 西洛他唑, 100 mg, 2次/d)降低了主要心脑血管事件和主要肢体不良事件的发生率, 且未增加出血事件发生率, 说明了服用小剂量利伐沙班在稳定的 PAD 患者中的获益[27]。尽管利伐沙班的在 PAD 患者中有获益, 但不能忽视其出血风险, 如利伐沙班和非甾体抗炎药或抗血小板药物合用时, 可能会延长出血时间。故综合以上研究, 对于复发性缺血事件风险高、有症状的 PAD 患者, 以及因 PAD 接受过血管内或开放手术干预的患者, 在权衡出血风险的情况下, 应考虑阿司匹林联合小剂量利伐沙班治疗。

4. 讨论

在有症状的 PAD 和外周血管血运重建后, 小剂量阿司匹林和利伐沙班联合治疗的益处均已得到证实, 并且这种益处随着患者基线风险的增加而增加。但是也必须考虑联合治疗的出血风险, 因此, 在临床实践中, 我们需要考虑到出血风险, 个体化地使用联合治疗。但是, 对于有房颤或其他明确抗凝适应证的患者, 目前缺乏关于外周血运重建后联合抗血小板和全剂量抗凝治疗的疗效和安全性的研究, 哪些患者应在口服抗凝治疗的基础上加用抗血小板治疗, 以及推荐使用时间, 随着 PAD 进展(以踝肱指数恶化等指标衡量), 是否需要调整抗血栓治疗及调整策略。

5. 总结

PAD 人群中存在很大的变异性, 从无症状的疾病到可能导致生活方式受限的有症状跛行患者, 再到最终出现严重的肢体重度缺血。虽然无症状 PAD 不需要抗凝或抗血小板治疗, 但对于动脉粥样硬化引起的间歇性跛行或静息痛等缺血症状的患者, 应使用小剂量阿司匹林或氯吡格雷进行抗血小板聚集治疗。对于复发性缺血事件风险高的有症状 PAD 患者, 以及接受过外周血管内或开放手术治疗的, 应考虑联合阿司匹林和小剂量利伐沙班治疗, 但同时需权衡出血风险。

参考文献

- [1] Fowkes, F.G., Aboyans, V., Fowkes, F.J., *et al.* (2017) Peripheral Artery Disease: Epidemiology and Global Perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 156-170. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.179>
- [2] Aboyans, V., Ricco, J.-B., Bartelink, M.-L.E.L., *et al.* (2018) Editor's Choice—2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **55**, 305-368. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.07.018>
- [3] De Carlo, M., Schlager, O., Mazzolai, L., *et al.* (2023) Antithrombotic Therapy Following Revascularization for Chronic Limb-Threatening Ischaemia: A European Survey from the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy*, **9**, 201-207. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac055>
- [4] Fowkes, F.G., Price, J.F., Stewart, M.C., *et al.* (2010) Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **303**, 841-848. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.221>
- [5] Belch, J., Maccuish, A., Campbell, I., *et al.* (2008) The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) Trial: Factorial Randomised Placebo Controlled Trial of Aspirin and Antioxidants in Patients with Diabetes and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease. *BMJ*, **337**, Article No. a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>
- [6] Aboyans, V., Ricco, J.-B., Bartelink, M.-L.E.L., *et al.* (2018) 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). *European Heart Journal*, **39**, 763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
- [7] US Preventive Services Task Force (2022) Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **327**, 1577-1584. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4983>
- [8] CAPRIE Steering Committee (1996) A Randomised, Blinded, Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet*, **348**, 1329-1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
- [9] Bhatt, D.L., Fox, K.A., Hacke, W., *et al.* (2006) Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*, **354**, 1706-1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989>
- [10] Burdess, A., Nimmo, A.F., Garden, O.J., *et al.* (2010) Randomized Controlled Trial of Dual Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Surgery for Critical Limb Ischemia. *Annals of Surgery*, **252**, 37-42. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e40dde>
- [11] Zhu, H., Xu, X., Wang, H., *et al.* (2022) Secondary Prevention of Antithrombotic Therapy in Patients with Stable Cardiovascular Disease at High Ischemic Risk: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 1040473. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1040473>
- [12] Jones, W.S., Baumgartner, I., Hiatt, W.R., *et al.* (2017) Ticagrelor Compared with Clopidogrel in Patients with Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation*, **135**, 241-250. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025880>
- [13] Samoš, M., Fedor, M., Kovář, F., *et al.* (2016) Ticagrelor: A Safe and Effective Approach for Overcoming Clopidogrel Resistance in Patients with Stent Thrombosis? *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **27**, 117-120. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000406>
- [14] Bonaca, M.P., Bhatt, D.L., Storey, R.F., *et al.* (2016) Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events after Myocardial Infarction in Patients with Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 2719-2728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524>
- [15] Abtan, J., Bhatt, D.L., Elbez, Y., *et al.* (2023) External Applicability of the Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study (THEMIS) Trial: An Analysis of Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *International Journal of Cardiology*, **370**, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.10.132>
- [16] Miyashita, Y., Saito, S., Miyamoto, A., Iida, O. and Nanto, S. (2011) Cilostazol Increases Skin Perfusion Pressure in Severely Ischemic Limbs. *Angiology*, **62**, 15-17. <https://doi.org/10.1177/0003319710371619>
- [17] O'Donnell, M.E., Badger, S.A., Sharif, M.A., *et al.* (2009) The Effects of Cilostazol on Exercise-Induced Ischemia-Reperfusion Injury in Patients with Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **37**, 326-335. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.028>
- [18] Brown, T., Forster, R.B., Cleanthis, M., *et al.* (2021) Cilostazol for Intermittent Claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 6, Article No. CD003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub5>
- [19] Bonaca, M.P., Gutierrez, J.A., Creager, M.A., *et al.* (2016) 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). *Circulation*, **133**, 997-1005. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355>
- [20] Merlini, P.A., Bauer, K.A., Oltrona, L., *et al.* (1994) Persistent Activation of Coagulation Mechanism in Unstable Angina and Myocardial Infarction. *Circulation*, **90**, 61-68. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.1.61>
- [21] Kindell, D.G., Marulanda, K., Caruso, D.M., *et al.* (2023) Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Peripheral Arterial Disease after Endovascular Intervention. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **11**, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.08.009>
- [22] Anand, S., Yusuf, S., Xie, C., *et al.* (2007) Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *New England Journal of Medicine*, **357**, 217-227. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065959>
- [23] Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group (2000) Efficacy of Oral Anticoagulants Compared with Aspirin after Infrainguinal Bypass Surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): A Randomised Trial. *Lancet*, **355**, 346-351. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07199-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07199-8)
- [24] Bauersachs, R., Berkowitz, S.D., Brenner, B., Buller, H.R., Decousus, H., *et al.* (2010) Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, **363**, 2499-2510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
- [25] Anand, S.S., Bosch, J., Eikelboom, J.W., *et al.* (2018) Rivaroxaban with or without Aspirin in Patients with Stable Peripheral or Carotid Artery Disease: An International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*, **391**, 219-229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)

- [26] Bonaca, M.P., Bauersachs, R.M., *et al.* (2020) Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1994-2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000052>
- [27] 陈隽, 周一薇, 李秀娟. 症状性下肢动脉疾病抗栓治疗分析[J]. 临床荟萃, 2021, 36(10): 937-941.