

血栓形成机制与抗血栓药物作用靶点研究进展

罗晓晓^{1,2}, 王玉荣^{2*}, 徐 渊^{1*}

¹南京中医药大学, 医学院·整合医学学院, 江苏 南京

²中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2023年7月21日; 录用日期: 2023年8月21日; 发布日期: 2023年8月30日

摘 要

血栓形成即局部血液凝固, 可能发生在动脉或静脉循环中, 是人类健康的主要威胁因素之一。了解动脉和静脉血栓形成的机制, 并寻找适当的抗血栓治疗靶点对于预防和治疗相关疾病至关重要。本文综述了动脉和静脉血栓形成的机制, 并对抗血栓药物的作用靶点研究进展进行了总结。动脉血栓形成主要涉及血小板活化、黏附、聚集、凝血级联反应的激活等因素, 而静脉血栓形成则包括血淤、血液本身以及血管内皮细胞变化等过程。目前, 针对动脉和静脉血栓形成的抗血栓药物研究主要集中在抑制血小板活化、抗凝以及促进血栓溶解等方面。通过总结动脉和静脉血栓形成机制及抗血栓药物作用靶点的研究进展, 本文将为开发更有效的抗血栓治疗策略提供重要参考。

关键词

血栓形成机制, 药物作用靶点, 研究进展

Research Progress on Thrombus Formation Mechanisms and Antithrombotic Drug Targets

Xiaoxiao Luo^{1,2}, Yurong Wang^{2*}, Yuan Xu^{1*}

¹School of Medicine & Holistic-Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

²School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Jul. 21st, 2023; accepted: Aug. 21st, 2023; published: Aug. 30th, 2023

Abstract

Thrombus formation, which refers to local blood coagulation, can occur in both arterial and ven-

*通讯作者。

ous circulation and represents a major health threat to humans. Understanding the mechanisms underlying arterial and venous thrombus formation and identifying appropriate therapeutic targets for antithrombotic treatment are crucial for the prevention and management of related diseases. In this review, we summarize the mechanisms of arterial and venous thrombus formation and provide an overview of the research progress on therapeutic targets for antithrombotic drugs. Arterial thrombus formation primarily involves factors such as platelet activation, adhesion, aggregation, and activation of the coagulation cascade, while venous thrombus formation encompasses processes including stasis of blood, intrinsic properties of blood, and changes in endothelial cells. Currently, research on antithrombotic drugs targeting arterial and venous thrombus formation primarily focuses on inhibiting platelet activation, anticoagulation, and promoting thrombus dissolution. By summarizing the mechanisms of arterial and venous thrombus formation and the research progress on therapeutic targets for antithrombotic drugs, this article provides important insights for the development of more effective antithrombotic treatment strategies.

Keywords

Mechanisms of Thrombus Formation, Drug Targets, Research Progress

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

血栓形成是血管壁发生改变部位所产生的过度止血反应，是缺血性心脏病、缺血性脑卒中和静脉血栓栓塞症的共同病理基础。缺血性心脏病和中风占全球死亡人数的四分之一[1][2]，已成为人类死亡的首要病因。静脉血栓栓塞表现为深静脉血栓形成或肺栓塞，是世界心血管死亡的第三大原因，可以单独发生，也可以作为其他疾病或手术的并发症发生[3]。因此，了解动脉和静脉血栓形成的机制，寻找新的抗血栓治疗靶点，对于预防和治疗相关疾病具有重要意义。

动脉血栓通常在高血流量条件下形成，主要由血小板聚集体组成，其形成涉及血小板的活化、聚集及在血管壁上的粘附。最初形成的不稳定血小板斑块随后通过凝血级联反应激活时产生的不溶性纤维蛋白稳定[4]。静脉血栓在低血流量条件下形成，纤维蛋白是静脉血栓的主要组成，遗传和环境均是增加静脉血栓形成的因素，其形成涉及三种生理改变：血流，血液本身和血管内皮细胞的变化[5]。由于并非所有血栓都发展到足以阻塞血管腔，因此血栓的传播在不良血管事件的发生中也至关重要。血管壁血栓形成、局部血液流变学和纤维蛋白溶解活性等多种因素调节血栓的形成和扩展[6]。

在针对动脉和静脉血栓形成的治疗中，抗血栓药物起着重要作用。目前已经开发出了多种抗血栓药物，包括抑制血小板活化和聚集的药物、抗凝药物以及促进血栓溶解的药物[7]。抗血小板药物如阿司匹林、氯吡格雷等可通过抑制血小板功能，减少血栓的形成。抗凝药物如肝素、华法林等可以抑制凝血级联反应，防止血栓形成。而促进血栓溶解的药物如组织型纤溶酶原激活物等可加速血栓的溶解过程[8]。

随着对动脉和静脉血栓形成机制的深入了解，我们对抗血栓药物的作用靶点也有了更清晰的认识。血小板激活因子、凝血酶、纤维蛋白和血栓溶解酶等分子在血栓形成中发挥着关键作用，成为研究抗血栓药物的重要靶点。总之，动脉和静脉血栓形成的机制研究和抗血栓药物的发展为预防和治疗心血管疾病提供了重要的科学基础[9]。未来的研究应继续探索更多的抗血栓治疗靶点，开发更有效的抗血栓药物，

并加强临床实践，以最大程度地降低血栓相关疾病的发生。

2. 动脉血栓形成机制研究进展

动脉血栓形成的发病机制是复杂而动态的。与静脉血栓不同，动脉血栓通常在高流量条件下形成，主要由血小板聚集体组成。强有力的证据表明，动脉血栓起源于损伤的动脉粥样硬化斑块，其形成涉及血栓前物质的释放，血小板活化、聚集、粘附以及凝血酶介导的纤维蛋白沉积。

2.1. 血小板与血栓形成

血小板是一个多功能细胞，也是对外周血液中理化因子最敏感的细胞[10]。静息状态下的血小板表面表达血小板黏附受体 GPIb/XI/V 和胶原受体。当血管壁出现损伤时，血管内皮细胞胶原和组织因子(TF)暴露于流动的血液，循环中的血管性血友病因子(vWF)与内皮下胶原结合[11] [12] [13]。血小板再通过 GPIb/XI/V 受体与 vWF 结合[14] [15] [16] [17]，形成血小板 vWF-GPIb/XI/V 复合物，这种初步的黏附导致血小板被激活[18]及整合素受体 GPIIb/IIIa 表达，GPIIb/IIIa 再与内皮下的 vWF 及胶原结合形成稳固黏附[10]。黏附后，血小板迅速改变形状，以覆盖内皮的缺损部分，并伴随着主要血小板受体 GPIIb/IIIa 的构象改变，构象改变后的受体可与纤维蛋白原结合。黏附的血小板也释放一些活性物质(如五羟色胺和 ADP)进一步活化其周围的血小板[19]，从而将其他血小板募集到已经黏附的血小板处，当两个不同的血小板通过其 GPIIb/IIIa 受体与纤维蛋白原结合时，就会形成血小板微聚集体[20]。随着血小板的黏附、聚集与活化，逐步形成血小板血栓。

2.2. 血液凝固与血栓形成

血液凝固过程由内源性途径、外源性途径和共同通路组成，是多种酶原被顺序激活和过程不断加强和放大的一种连锁反应[21]。内源性途径是指由 XII 因子接触内皮下胶原，被激活形成 XIa-VIIIa 复合物，随后该复合物激活 X 因子的过程[22]。外源性凝血途径则是，当血管壁出现损伤时，血管内皮细胞胶原和 TF 暴露于流动的血液，暴露的 TF 形成 TF-VIIa 复合物，随后该复合物激活因子 X 的过程[23] [24]。共同通路是指因子 Xa 在激活的血小板表面与因子 Va 结合，形成凝血酶原复合物。该复合物激活凝血酶原生成凝血酶，而生成的凝血酶则与血小板表面分离将纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体。纤维蛋白单体聚合形成纤维蛋白网，纤维蛋白网由活化的因子 VIII (因子 VIIIa)，即一种经凝血酶激活的谷氨酰胺转移酶所加固并发生交联[25] [26]。凝血酶通过如上所述的机制反馈激活因子 V 和因子 VIII 并通过激活与血小板结合的因子 XI 导致因子 Xa 的进一步形成从而形成更多的凝血酶，激活纤维蛋白原生成纤维蛋白并最终形成血栓。

2.3. 纤维蛋白溶解与血栓形成

血纤维溶解的过程称为纤维蛋白溶解简称纤溶，是指机体正常血凝块分解的过程。纤溶系统主要由纤溶酶原、纤溶酶、纤溶酶原激活物及其抑制物、纤溶酶抑制物等物质组成。纤溶系统是体内重要的防止血栓形成的因素，其体内活性主要由组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和纤溶酶原激活剂抑制物-1 (PAI-1)的水平调节，故 t-AP 水平的下降，或 PAI-1 水平的上升将导致纤溶活性下降，进而诱发血栓的形成。

3. 静脉血栓形成机制研究进展

静脉血栓形成是工业化国家发病和死亡的主要原因，特别是在老年人中[5]。已经确定了静脉血栓形成的许多危险因素，如，手术、创伤、妊娠、癌症、肥胖、获得性高凝血症等，这些因素会改变血流、激活内皮并增加血液凝固。然而，引发静脉凝血的确切机制尚未完全阐明。

3.1. 血流与血栓形成

血流量减少和淤滞会导致凝血前蛋白酶(如凝血酶)的积累,这些蛋白酶可能克服局部抗凝血途径并诱导血栓形成。血流速的减低和血液淤滞可以解释手术、住院、瘫痪、长途旅行、肿瘤、肥胖、年龄和妊娠时静脉血栓的发生率会增加[27] [28] [29]。

3.2. 血液中促凝剂的变化与血栓形成

易栓症是一种是血液易形成凝结状态的疾病。易栓症可以由促凝蛋白的增加、存在更促凝血的变异凝血蛋白、抗凝物质的减少和/或纤溶蛋白溶解能力的降低引起[30]。

3.3. 血管内皮细胞与血栓形成

血管的内皮细胞通过提供防止凝血所需的细胞和蛋白质附着的表面,在预防血栓形成方面起着关键作用[31]。在静脉血栓形成中,内皮细胞主要参与以下过程。首先,内皮细胞被缺氧和/或炎症介质激活,并表达粘附蛋白 P-选择素, E-选择素和 vWF。其次,来自单核细胞/巨噬细胞的携带 TF 的微囊泡附着在受刺激的内皮细胞上并与受刺激的内皮细胞融合。第三, TF 转移到内皮细胞启动凝血级联反应。最后,凝血级联反应的局部激活压倒了保护性抗凝血途径引发血栓形成[5] [9]。

4. 抗血栓药物作用靶点研究进展

抗血栓治疗包括抗血栓药物治疗和机械疗法。抗血栓药物根据其主要作用机制分为抗血小板药物、抗凝剂和溶栓药物。抗血小板药物抑制血小板功能,在预防和治疗动脉血栓形成中发挥作用。抗凝剂抑制血栓形成,通常用于预防房颤患者的静脉血栓形成和系统性栓塞。溶栓药物的作用是溶解动脉或静脉系统中已建立的血栓,迅速打开闭塞的血管并恢复血流。机械疗法包括传统的手术取栓、支架放置和药物球囊扩张。手术取栓可以有效清除血栓,但在治疗过程中可能对血管壁造成损伤。支架放置和球囊扩张可以解除病因,但仍需要后续治疗措施来进一步治疗血栓。

4.1. 抗血小板药靶点

血小板功能主要依赖于其膜受体,并受多种物质调节,表 1 列出了已经确定的抗血小板药物的靶点。

Table 1. Targets of action of anti-platelet drugs

表 1. 抗血小板药物的作用靶点

血小板膜受体	配体	功能	代表药物	文献
GPIb/IX/V	vWF ^a	黏附	VIII/vWF 单克隆抗体、ADAMTS13, N-acetylcysteine (NAC)	[26]
GPIa/IIa	胶原	黏附		
GPVI	胶原	激活		
TxA2 受体	TxA2 ^a	激活, 聚集	利多格雷	[32]
5-羟色胺受体	5-羟色胺 ^a	激活, 聚集	沙格雷酯、APD791	[33] [34]
PAR-1 ^a	凝血酶	激活	沃拉帕沙	[35]
PAR-4	凝血酶	激活		
GPIIb	凝血酶	激活		
GPIIb/IIIa ^a	纤维蛋白原, vWF	聚集, 黏附	阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽	[36]
EP3	PGE2 (低浓度)	聚集		

Continued

IP	PGI2 (低浓度)、 PGE2 (高浓度)	抑制激活
EP4/EP2	PGE2 (高浓度)	抑制激活
-	NO ^a	抑制激活和聚集
-	cAMP ^a	抑制激活
-	cGMP ^a	抑制激活和聚集

a 作用靶点。

4.2. 抗凝药靶点

抗凝剂通过减少凝血酶的产生和作用来抑制血液凝结。表 2 列出了凝血途径和生理抗凝系统中的各种物质，其中一些是目前可用的抗凝剂的靶点。

Table 2. Target of action of anticoagulants

表 2. 抗凝药作用靶点

参与凝血和抗凝的物质	激动剂	抑制剂	主要功能	代表药物	文献
I (纤维蛋白原)	-	-	诱导血小板聚集，形成胶原		
II (凝血酶原) ^{a,b}	凝血酶原复合物	抗凝血酶 ^b	激活血小板和 FV, FVIII, 和 FXI, 将纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 激活蛋白 C, 激活 TAFI	华法林	[37]
III (组织因子, TF)	-	-	启动外源性凝血途径, VIIa 的辅因子		
IV (Ca ⁺)	-	-	辅助因子		
V (促凝血球蛋白原)	凝血酶 ^b , FXa	蛋白 C	FXa 的辅助因子	达比加群、比伐卢定、阿加曲班	[38] [39] [40]
VII (促凝血酶原激酶原) ^{a,b}	FXa, FIXa, FVIIa	TFPI, 抗凝血酶	FVIIa-TF 复合物激活 FIX 和 FX	华法林	
VIII (抗血友病因子 A)	凝血酶, FXa	蛋白 C	FIXa 的辅因子		
IX (抗血友病因子 B) ^{a,b}	FXIa, FVIIa-TF	抗凝血酶	激活 FIX	华法林	
X (自体凝血酶原 C) ^{a,b}	FVIIa-TF, FIXa-FVIIIa	抗凝血酶, TFPI	激活凝血酶原	利伐沙班、阿哌沙班、依多沙班	[41] [42] [43]
XI (抗血友病球蛋白 C)	FXIIa, 凝血酶	抗凝血酶	激活 FIX		
XII	胶原	抗凝血酶	激活 FXI		
抗凝血酶 ^b	-	-	灭活 FIIa, FVIIa, FIXa, FXa, FXI 和 FXIIa	磺达肝癸钠、肝素	[44] [45]
蛋白质 C ^{a,b}	-	-	灭活 FVa 和 FVIIIa	华法林	
组织因子途径抑制剂(TFPI)	-	-	灭活 FXa 和 FVIIa-TF 复合物		

a 该因子合成依赖维生素 K, b 代表药物作用靶点。

4.3. 溶栓药靶点

溶栓药为内源性或外源性纤溶酶原激活剂, 可直接或间接激活纤溶酶原, 使纤溶酶原转化为纤溶酶,

纤溶酶能降解纤维蛋白，溶解血栓。与抗血小板药物或抗凝剂治疗相比，溶栓治疗出血并发症的风险更高。表3列出了参与溶栓过程的各种物质，其中纤溶酶原是目前最常用的溶栓靶点。

Table 3. Target of action of thrombolytic agents
表 3. 溶栓药作用靶点

纤溶系统物质	激活剂	抑制剂	主要功能	代表药物	文献
纤溶酶原	组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、尿激酶	-	转化为纤溶酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白	尿激酶 链激酶 替奈普酶	[46] [47] [48]
纤溶酶原激活剂	-	纤溶酶原激活剂抑制剂 (PAI)-1, PAI-2	将纤溶酶原转化为纤溶酶		
纤溶酶原激活剂抑制剂	-	-	抑制纤溶酶原激活剂功能		
纤溶酶抑制剂	-	凝血酶激活的纤溶抑制物 (TAFI), α 2-抗纤溶酶, α 2-巨球蛋白	抑制纤溶酶活性, 从而抑制纤维蛋白原转化为纤维蛋白		

5. 总结与展望

研究发现，血小板的激活、黏附和聚集，凝血因子的异常活化以及纤溶酶系统的失衡是动脉血栓形成的重要因素。静脉血栓形成是多种因素相互作用的结果，包括炎症反应、血管内皮细胞、凝血系统和血液流变学等方面。与此同时，科学家们对抗血栓药物的作用靶点也进行了深入研究。传统的抗血栓药物主要通过抑制血小板聚集、抗凝和纤溶活性等方式来发挥作用。

尽管在动脉和静脉血栓形成机制与抗血栓药物作用靶点的研究方面取得的一定的进展，但深入理解血栓发生和发展的生物学机制，以及开发新型抗血栓药物以有效抑制血栓形成且减少出血风险，仍是研究的重要方向。此外，个体化的治疗策略以及疫苗和生物靶向治疗等新的治疗手段也是未来研究的重点。通过不断的深入研究，我们期待在动脉和静脉血栓形成的预防和治疗方面取得更大的突破，为人类健康作出更大的贡献。

参考文献

- [1] 庞兴学, 王显. 血栓形成的过程与机制研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(11): 1613-1616.
- [2] ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day (2014) Thrombosis: A Major Contributor to the Global Disease Burden. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **12**, 1580-1590. <https://doi.org/10.1111/jth.12698>
- [3] Wolberg, A.S., Rosendaal, F.R., Weitz, J.I., et al. (2015) Venous Thrombosis. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.6>
- [4] Lippi, G., Franchini, M. and Targher, G. (2011) Arterial Thrombus Formation in Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **8**, 502-512. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.91>
- [5] Mackman, N. (2012) New Insights into the Mechanisms of Venous Thrombosis. *The Journal of Clinical Investigation*, **122**, 2331-2336. <https://doi.org/10.1172/JCI60229>
- [6] Asada, Y., Yamashita, A., Sato, Y. and Hatakeyama, K. (2020) Pathophysiology of Atherothrombosis: Mechanisms of Thrombus Formation on Disrupted Atherosclerotic Plaques. *Pathology International*, **70**, 309-322. <https://doi.org/10.1111/pin.12921>
- [7] Li, X., Guo, T., Feng, Q., et al. (2022) Progress of Thrombus Formation and Research on the Structure-Activity Relationship for Antithrombotic Drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **228**, Article ID: 114035. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114035>
- [8] Mackman, N. (2008) Triggers, Targets and Treatments for Thrombosis. *Nature*, **451**, 914-918. <https://doi.org/10.1038/nature06797>

- [9] Duffett, L. (2022) Deep Venous Thrombosis. *Annals of Internal Medicine*, **175**, ITC129-ITC144. <https://doi.org/10.7326/AITC202209200>
- [10] Munnix, I.C.A., Cosemans, J.M.E.M., Auger, J.M. and Heemskerk, J.W.M. (2009) Platelet Response Heterogeneity in Thrombus Formation. *Thrombosis and Haemostasis*, **102**, 1149-1156. <https://doi.org/10.1160/TH09-05-0289>
- [11] 史旭波, 胡大一. 血栓形成与凝血机制及调节[J]. 临床荟萃, 2007, 22(14): 989-991.
- [12] Bryckaert, M., Rosa, J.P., Denis, C.V. and Lenting, P.J. (2015) Of von Willebrand Factor and Platelets. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **72**, 307-326. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1743-8>
- [13] Prasanna, N. and Scully, M. (2021) Novel Antiplatelet Strategies Targeting VWF and GPIIb. *Platelets*, **32**, 42-46. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1786038>
- [14] Fujimura, Y., Titani, K., Holland, L.Z., et al. (1986) von Willebrand Factor: A Reduced and Alkylated 52/48-kDa Fragment Beginning at Amino Acid Residue 449 Contains the Domain Interacting with Platelet Glycoprotein Ib. *The Journal of Biological Chemistry*, **261**, 381-385. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)42483-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)42483-5)
- [15] Robert, A., Shen, Y., Elizabeth, G., et al. (1999) The Glycoprotein Ib-IX-V Complex in Platelet Adhesion and Signaling. *Thrombosis and Haemostasis*, **81**, 357-364. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615854>
- [16] Versteeg, H.H., Heemskerk, J.W., Levi, M. and Reitsma, P.H. (2013) New Fundamentals in Hemostasis. *Physiological Reviews*, **93**, 327-358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>
- [17] Jackson, S.P. (2011) Arterial Thrombosis—Insidious, Unpredictable and Deadly. *Nature Medicine*, **17**, 1423-1436. <https://doi.org/10.1038/nm.2515>
- [18] Zaffran, Y., Meyer, S.C., Negrescu, E., Reddy, K.B. and Fox, J.E.B. (2000) Signaling across the Platelet Adhesion Receptor Glycoprotein Ib-IX Induces $\alpha_{IIb}\beta_3$ Activation both in Platelets and a Transfected Chinese Hamster Ovary Cell System. *The Journal of Biological Chemistry*, **275**, 16779-16787. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.22.16779>
- [19] Jackson, S.P., Nesbitt, W.S. and Westein, E. (2009) Dynamics of Platelet Thrombus Formation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **7**, 17-20. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03401.x>
- [20] De Meyer, S.F., De Maeyer, B., Deckmyn, H. and Vanhoorelbeke, K. (2009) Von Willebrand Factor: Drug and Drug Target. *Cardiovascular and Hematological Disorders Drug Targets*, **9**, 9-20. <https://doi.org/10.2174/187152909787581327>
- [21] O'Connor, S.D., Taylor, A.J., Williams, E.C. and Winter, T.C. (2009) Coagulation Concepts Update. *AJR American Journal of Roentgenology*, **193**, 1656-1664. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.2191>
- [22] van der Meijden, P.E., Munnix, I.C., Auger, J.M., et al. (2009) Dual Role of Collagen in Factor XII-Dependent Thrombus Formation. *Blood*, **114**, 881-890. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-171066>
- [23] Mackman, N., Tilley, R.E. and Key, N.S. (2007) Role of the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation in Hemostasis and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **27**, 1687-1693. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.141911>
- [24] Reininger, A.J., Bernlochner, I., Penz, S.M., et al. (2010) A 2-Step Mechanism of Arterial Thrombus Formation Induced by Human Atherosclerotic plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 1147-1158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.051>
- [25] Mattheij, N.J., Swieringa, F., Mastenbroek, T.G., et al. (2016) Coated Platelets Function in Platelet-Dependent Fibrin Formation via Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ and Transglutaminase Factor XIII. *Haematologica*, **101**, 427-436. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.131441>
- [26] Brinjikji, W., Madalina Mereuta, O., Dai, D., et al. (2021) Mechanisms of Fibrinolysis Resistance and Potential Targets for Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke: Lessons from Retrieved Stroke Emboli. *Stroke and Vascular Neurology*, **6**, 658-667. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001032>
- [27] Cushman, M. (2007) Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Seminars in Hematology*, **4**, 62-69. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.02.004>
- [28] Noble, S. and Pasi, J. (2010) Epidemiology and Pathophysiology of Cancer-Associated Thrombosis. *British Journal of Cancer*, **102**, S2-S9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605599>
- [29] Allman-Farinelli, M.A. (2011) Obesity and Venous Thrombosis: A Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **37**, 903-907. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297369>
- [30] 孙启铭, 张国忠, 韩业兴, 谷建平, 李瑞利, 冯国伟. 静脉血栓形成及引发肺栓塞的机制探讨[C]//中国法医学会, 公安部物证鉴定中心. 中国法医学理论与实践创新成果精选——全国第九次法医学学术交流会议论文集: 2013年卷. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2013: 35-37.
- [31] Watson, S.P. (2009) Platelet Activation by Extracellular Matrix Proteins in Haemostasis and Thrombosis. *Current Pharmaceutical Design*, **15**, 1358-1372. <https://doi.org/10.2174/138161209787846702>

- [32] Di Perri, T., Notari, M. and Assogna, G. (1991) Ridogrel, a New Platelet Antiaggregant Molecule with a Double Mechanism of Action. A Pharmacological and Clinical Profile. *Recenti Progressi in Medicina*, **82**, 533-540.
- [33] Nakamura, K. and Kawahito, K. (2010) Erythrocyte-Protective Effect of Sarpogrelate Hydrochloride (Anplag®), a Selective 5-HT₂ Receptor Antagonist: An *in Vitro* Study. *Journal of Artificial Organs*, **13**, 178-181. <https://doi.org/10.1007/s10047-010-0515-y>
- [34] Adams, J.W., Ramirez, J., Shi, Y., *et al.* (2009) APD791, 3-Methoxy-*N*-(3-(1-Methyl-1*H*-Pyrazol-5-yl)-4-(2-Morpholinoethoxy)Phenyl)Benzamide, a Novel 5-Hydroxytryptamine 2A Receptor Antagonist: Pharmacological Profile, Pharmacokinetics, Platelet Activity and Vascular Biology. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **331**, 96-103. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.153189>
- [35] Serebruany, V.L., Fortmann, S.D., Rao, S.V., *et al.* (2016) Vorapaxar and Diplopia: Possible off-Target PAR-Receptor Mismodulation. *Thrombosis and Haemostasis*, **115**, 905-910. <https://doi.org/10.1160/TH15-11-0882>
- [36] Tummala, R. and Rai, M.P. (2022) Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. In: *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [37] 季顺东. 血栓形成机制及抗凝药物的药理特点[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(3): 25-28.
- [38] Warkentin, T.E., Greinacher, A. and Koster, A. (2008) Bivalirudin. *Thrombosis and Haemostasis*, **99**, 830-839. <https://doi.org/10.1160/TH07-10-0644>
- [39] McKeage, K. and Plosker, G.L. (2001) Argatroban. *Drugs*, **61**, 515-522. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161040-00005>
- [40] Lin, S., Wang, Y., Zhang, L. and Guan, W. (2019) Dabigatran Must Be Used Carefully: Literature Review and Recommendations for Management of Adverse Events. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 1527-1533. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S203112>
- [41] Büller, H.R., Prins, M.H., Lensin, A.W., *et al.* (2012) Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
- [42] Agnelli, G., Buller, H.R., Cohen, A., *et al.* (2013) Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 699-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>
- [43] (2011) Edoxaban Tosylate. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **11**, 129-135. <https://doi.org/10.2165/11533660-000000000-00000>
- [44] Zhang, Y., Zhang, M., Tan, L., Pan, N. and Zhang, L. (2019) The Clinical Use of Fondaparinux: A Synthetic Heparin Pentasaccharide. In: Zhang, L., Ed., *Glycans and Glycosaminoglycans as Clinical Biomarkers and Therapeutics—Part B. Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Vol. 163, Elsevier, Amsterdam, 41-53. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.004>
- [45] Onishi, A., St Ange, K., Dordick, J.S. and Linhardt, R.J. (2016) Heparin and Anticoagulation. *Frontiers in Bioscience*, **21**, 1372-1392. <https://doi.org/10.2741/4462>
- [46] Kunamneni, A. and Durvasula, R. (2014) Streptokinase—A Drug for Thrombolytic Therapy: A Patent Review. *Recent Advances in Cardiovascular Drug Discovery*, **9**, 106-121. <https://doi.org/10.2174/1574890110999150202150017>
- [47] Kadir, R.R.A. and Bayraktutan, U. (2020) Urokinase Plasminogen Activator: A Potential Thrombolytic Agent for Ischaemic Stroke. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **40**, 347-355. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00737-w>
- [48] Warach, S.J., Dula, A.N. and Milling Jr., T.J. (2020) Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **51**, 3440-3451. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029749>