

外周动脉闭塞性疾病的抗血小板与抗凝治疗进展

王学斌¹, 陈跃鑫^{2*}

(1. 中国医学科学院北京协和医院外科, 北京 100730; 2. 中国医学科学院北京协和医院血管外科, 北京 100730)

【摘要】目的: 探讨外周动脉闭塞性疾病抗血小板与抗凝治疗及进展。**方法:** 查询近几年国内外关于外周动脉闭塞性疾病抗血小板和抗凝药物治疗文献并进行分析。**结果和结论:** 抗血小板治疗有助于降低外周动脉闭塞性疾病患者心脑血管事件发生率, 并通过提高血管重建术后的通畅率, 改善患者的预后。抗凝药物在外周动脉闭塞性疾病患者的治疗中仍应占有一席之地, 尤其是在某些特定情况下。抗凝和抗血小板药物合理的联用可能为外周动脉闭塞性疾病患者的药物治疗提供新的思路。

【关键词】 外周动脉闭塞性疾病; 抗血小板治疗; 抗凝治疗; 药物治疗

【中图分类号】 R543.5; R973.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)04-0005-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.002

Latest advances in antiplatelet and anticoagulation therapy for peripheral arterial occlusive disease (PAOD)

WANG Xue-bin¹, CHEN Yue-xin^{2*}

(1. Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Hospital, Surgical Department, Beijing 100730, China; 2. Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Hospital, Vascular Surgery Department, Beijing 100730, China;)

【Abstract】 Objective: To investigate the latest advances in antiplatelet and anticoagulation therapy for the treatment of PAOD. **Methods:** The data of antiplatelet and anticoagulation drugs in the treatment of PAOD domestically and internationally in recent years was collected and analyzed. **Results and conclusion:** Antiplatelet therapy helps to reduce the incidence rate of cardiovascular events in patients with PAOD. By increasing the patency rate of revascularization, furthermore it can also improve the prognosis of patients. Anticoagulant drugs still play an important role in the treatment of patients with PAOD, particularly in some special cases. The combined application of anticoagulant drugs and antiplatelet drugs will provide a new idea for pharmacotherapy of patients with PAOD.

【Keywords】 peripheral arterial occlusive disease; antiplatelet therapy; anticoagulation therapy; pharmacotherapy

外周动脉闭塞性疾病(peripheral arterial occlusive disease, PAOD)是指除心、脑动脉以外的主动脉分支动脉狭窄或闭塞性疾病,其主要病因是动脉粥样硬化。PAOD最常累及下肢动脉,也可以累及上肢动脉、腹腔动脉、颅外颈动脉、肾动脉等;根据其受累动脉不同,出现不同部位的缺血性改变^[1]。狭义的PAOD指下肢动脉硬化闭塞性疾病,也称为LEAD(lower extremity atherosclerotic disease),经典的症状是间歇性跛行,严重者可以表现为缺血性静息痛或缺血性皮肤肌肉病^[2]。临床工作中,PAOD患者的抗血小板及抗凝治疗是最常涉及的问题,也是存在争议,容易困扰大部分临床医生

的问题。如何正确应用抗血小板及抗凝药物,对PAOD预后和提高治疗效果至关重要。因此,笔者就PAOD患者的抗血小板及抗凝治疗进行阐述。

1 外周动脉闭塞性疾病(PAOD)的特点

1.1 PAOD的发病原因

①动脉粥样硬化是最常见的病因;②动脉栓塞性疾病:栓子可来源于心脏、主动脉和其他上游动脉;③动脉炎性疾病:如合并免疫性血管炎、感染、血栓闭塞性脉管炎、放射因素等;④动脉创伤性疾病:外伤、医源性创伤等;⑤压迫因素:腠窝压迫综合征、动脉外膜囊肿、肿瘤等;⑥动脉夹层致真腔闭塞等。

[收稿日期] 2015-06-10

[作者简介] 王学斌,男,硕士研究生,研究方向:外科学, E-mail: pumchxuebin@sina.com

[通讯作者]*陈跃鑫,女,医学博士,副主任医师,副教授,研究方向:血管外科疾病的药物和手术治疗, Tel:(010)69152501 E-mail:cyuexin2007@163.com

1.2 我国 PAOD 的流行病学

2003 年李小鹰等^[3]调查北京万寿路地区老年居民 2 124 人, 年龄分布 60~95 岁, LEAD 患病率 16.4%。2007 年中国心血管病流行病学多中心合作研究 (MUCA)^[4]调查 18 140 例年龄 35 岁及以上人群, LEAD 患病率 6.0%。2007 年管珩等^[5]调查年龄 50 岁以上糖尿病人群 1 397 例, LEAD 患病率 19.47%, 而 70 岁以上 PAOD 患病率上升至 31.9%; 2010 年 Wang 等^[6]调查武汉市年龄 60 岁及以上糖尿病人群 2010 例, LEAD 患病率 24.1%; 可见 PAOD 发病率与年龄成正相关, 糖尿病人群 LEAD 患病率升高。我国人口基数大, 随着老龄化进程加速, 可以预计 PAOD 的患病率将迅速上升, 造成巨大的社会和经济负担, 成为我国亟待解决的重大公共卫生医疗和社会问题。

1.3 PAOD 高危人群

2013 年 ACC/AHA 指南^[7]指出以下人群为 PAOD 的高危人群: ①年龄 ≥ 70 岁; ② 50~69 岁, 合并吸烟或患有糖尿病; ③ 40~49 岁, 患有糖尿病且合并至少一种其他高危因素 (包括男性、黑人、动脉硬化家族史、吸烟、高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症); ④出现下肢间歇性跛行或静息痛症状; ⑤下肢动脉搏动检查异常; ⑥其他部位 (如冠状动脉、颈动脉、肾动脉) 患有动脉硬化闭塞性疾病。

1.4 PAOD 的结局

PAOD 是全身动脉粥样硬化的局部表现, 具有高发病率、高死亡率和致残率的特点。罹患 PAOD 的患者, 5 年死亡率为 30%, 主要死亡原因是心肌梗死或脑卒中; 非致命性心脑血管事件的发生率 5 年为 20%, 10 年为 50%, 15 年为 70%; 而重症下肢缺血患者 (FONTAIN 分期为 IIb、III 和 IV 期的患者^[7]), 随访 1 年, 20% 死亡, 35% 截肢, 45% 带肢存活^[8]。

1.5 PAOD 的治疗

PAOD 患者往往合并全身动脉粥样硬化, 它的治疗原则包括: ①降低心、脑血管事件风险; ②改善间歇性跛行 PAOD 患者的功能状态; ③改善重症下肢缺血 PAOD 患者的功能状态并降低截肢率。PAOD 的综合治疗措施主要包括: ①危险因素控制; ②行走锻炼; ③药物治疗: 抗血小板药物、抗凝药物、溶栓药物、扩血管药物等; ④外科手术/介入治疗。

笔者将着重讨论下肢动脉 PAOD 患者的抗血小板及抗凝治疗进展。

2 抗血小板药物在 PAOD 中的意义和应用

2.1 抗血小板药物对预防 PAOD 患者心脑血管事件的影响

PAOD 患者往往同时合并有心脑血管病变, 或存在共同的危险因素, 如吸烟、高脂血症、糖尿病、高血压等。对于抗血小板药物对预防 PAOD 患者心脑血管事件的意义和用法, 往往参照其他患心脑血管动脉硬化性疾病或具有上述心脑血管疾病危险因素的患者。2009 年抗栓试验协作组 (Antithrombotic Trialists' Collaboration) 对 22 个随机试验共 112 000 例进行 Meta 分析发现, PAOD 患者每天服用阿司匹林, 能在一级预防中减少 12% 的心血管事件发生率 ($P=0.000 1$); 在二级预防中减少 19% 的心血管事件发生率 ($P<0.000 1$)^[9]。

氯吡格雷是另一种特异而强效的血小板聚集抑制剂, 它抑制二磷酸腺苷 (adenosinediphosphate, ADP) 与血小板的结合, 防止 ADP 介导的糖蛋白 IIb/IIIa (glyco-protein IIb/IIIa, GPIIb/IIIa) 受体活化。氯吡格雷较阿司匹林起效快且作用效果持久, 有较好的耐受性且无胃肠道不良反应。CAPRIE 研究表明, 与阿司匹林 ($325 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 相比, 氯吡格雷 ($75 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 在降低心肌梗死、脑卒中的风险方面略具优势 ($5.32\% \text{ vs } 5.83\%, P=0.043$)^[10]。2009 年 1 项荟萃 10 项研究共 26 865 例动脉疾病高危患者的 Meta 分析提示: 氯吡格雷在预防严重的心脑血管事件方面不弱于阿司匹林, 对于阿司匹林抵抗或不耐受的患者, 氯吡格雷可优先选择^[11]。由此可见: 氯吡格雷在预防 PAOD 患者心脑血管事件上相比于阿司匹林更有优势。

阿司匹林与氯比格雷两药联用疗效和安全性如何? 2004 年 MATCH 研究提示: 对于近期发生缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作的患者, 阿司匹林和氯吡格雷联用与单独应用氯吡格雷相比, 不但不能显著减少严重心血管事件的发生率, 还增加了出血风险^[12]。而另 1 篇文献^[13]汇总 CURE 和 CHARISMA 两大随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 提出: 对于心血管事件的一级预防和二级预防, 阿司匹林和氯吡格雷双重抗血

小板治疗相比单一阿司匹林,更能有效减少心血管事件的发生率但明确增加出血风险。2015年Ehrin等^[14]对629例患者分成单独口服阿司匹林治疗及阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗两组,进行观察性队列研究,结果显示DAPT(dual-antiplatelet therapy)可能降低主要不良心血管事件的发生率和有症状外周动脉疾病患者的死亡率。Yamamoto等^[15]回顾分析该院2008—2011年198例接受了PCI治疗的患者资料,将患者分成双重抗血小板治疗组和单独抗血小板治疗组,比较两组患者非心脏手术围手术期出血事件及心脑血管之间发生率,结果显示:单独阿司匹林抗血小板治疗出血事件及心血管事件发生率均较低,相对更安全。

可见,抗血小板治疗可以有效地降低PAOD患者心脑血管事件的发生率;氯吡格雷在预防严重的心脑血管事件方面至少不弱于阿司匹林,尤其对于阿司匹林抵抗或不耐受,或消化道出血风险高的患者,氯吡格雷可优先选择;阿司匹林和氯吡格雷联合应用方案相比单一阿司匹林能否降低PAOD患者心血管事件的发生率尚缺乏足够的依据,且可能会增加出血风险。因此2012年美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)第九版指南^[16]提出:①对于无症状性PAOD,建议口服阿司匹林75~100 mg·d⁻¹(2B级);②对于症状性PAOD,建议口服阿司匹林75~100 mg·d⁻¹(1A级)或氯吡格雷75 mg·d⁻¹(1A级)。

2.2 抗血小板药物对PAOD患者症状的影响

尽管阿司匹林和氯吡格雷长期应用会降低PAOD患者心脑血管和外周血管事件的风险,但文献表明单纯阿司匹林或氯吡格雷治疗并不能改善患者的跛行距离,也不能改善重症下肢缺血患者的症状^[2]。

西洛他唑是磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂,具有抗血小板和扩张血管的作用。2014年Bedenis荟萃了15项双盲RCT研究共3718例PAOD患者,结果表明,西洛他唑100 mg bid和安慰剂相比,能显著延长间歇性跛行PAOD患者的行走距离;但对于是否能降低PAOD患者死亡率和心脑血管事件发生率,是否能提高患者生活质量尚不确定^[17]。

2.3 抗血小板药物对PAOD患者经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)的影响

PTA(无论是否放置支架)是目前最常使用的

重症下肢缺血的治疗策略。当前对于PAOD患者PTA围术期和术后抗血小板药物的应用尚缺乏有力的RCT研究证据。因此期待更多的RCT研究提供证据,评价各种抗血小板治疗方式的疗效,指导PTA术后抗血小板药物应用^[18-19]。基于前述提到的PAOD的抗血小板药物治疗原则,阿司匹林或氯吡格雷单一用药仍是PAOD PTA术后优先推荐方案,推荐口服阿司匹林75~100 mg·d⁻¹或氯吡格雷75 mg·d⁻¹(1A级)^[16]。

2.4 抗血小板药物对PAOD患者血管旁路术的影响

血管旁路术是治疗重症下肢缺血的另一项重要措施。研究证明,阿司匹林可以改善PAOD患者旁路血管的远期通畅率,降低旁路血管的二次手术干预率。1999年另一项荟萃分析总结5个RCT试验共816例进行腹股沟水平以下血管旁路术的患者结果显示阿司匹林组旁路血管阻塞的风险降低了22%^[20]。近年来接受外周血管手术治疗如外周动脉旁路移植术及介入术的患者逐渐增加,在术后仍需有效且安全的长期抗血栓治疗以降低移植血管或支架内闭塞风险,对5项设有安慰剂组的随机对照临床研究进行荟萃分析显示,PAOD患者行动脉旁路移植术后服用阿司匹林可降低心血管事件、提高移植血管通畅率及降低桥血管狭窄率22%。其中一项研究还显示随访10年内,服用阿司匹林组较未服用组闭塞的风险降低45%,但对于预防截肢及降低死亡率没有显著差别^[21-22]。

在阿司匹林不耐受、胃肠道出血风险高以及阿司匹林抵抗的血管旁路术患者中,氯吡格雷可作为阿司匹林的替代药物。

阿司匹林和氯吡格雷联合用药与单一阿司匹林相比,体外测定他们的血小板聚集程度和GPIIb/IIIa活化程度,发现前者能更有效地抑制血小板功能和聚集能力^[23],但旁路血管24个月一期通畅率、截肢率和死亡率无差异,而前者出血风险明显增加^[24]。

3 抗凝药物在PAOD中的意义和应用

在PAOD的治疗中,阿司匹林等抗血小板药物已占据重要地位并获得共识,抗凝治疗并非主流,其主要原因是:①抗凝治疗不能减低PAOD患者心脑血管事件发生率,但可能增加出血并发症发生率;②抗凝治疗不能改善PAOD患者跛行距离^[25]。

但是,不可否认,在 PAOD 疾病发展变化的过程中除了有血小板的聚集、还有凝血系统的激活加速动脉内血栓形成。即使是在 PTA 过程中,动脉内膜撕裂,血小板沉积,常常也伴有凝血系统激活,抗凝治疗可抑制围术期继发血栓形成^[26]。因此,抗凝药物在 PAOD 的治疗中仍应占有一席之地。

3.1 PAOD 患者 PTA 术后抗凝治疗

2012 年的 1 项 Meta 研究荟萃 22 项共 3 529 例 PTA 患者,其结果是低分子肝素 (lower molecular weight heparin, LMWH) 联合阿司匹林与单一阿司匹林相比,前者能有效降低重症下肢缺血 PAOD 患者 PTA 术后 12 个月的再狭窄和再闭塞率,但对间歇性跛行的患者此效应不显著^[27]。但是,文献没有分析联合阿司匹林和 LMWH 对出血事件、心血管事件发生率以及截肢率的影响。

3.2 PAOD 患者血管旁路术后抗凝治疗

华法林是最常用的抗凝药物。关于华法林对旁路血管的作用,不同的研究设计有不同的结论。2006 年 WAVE 研究^[28]将 2 161 例 PAOD 旁路术患者随机分成两组:联合用药组 [抗血小板 + 华法林 (目标 INR 2.0~3.0)] 和单独抗血小板组,观察 2.5~3.5 年,结果显示联合用药组并不能比后者更好地预防心血管并发症,相反还会导致致命性出血并发症的发生。遗憾的是, WAVE 试验并没有关注和发布联合用药对移植血管通畅情况的影响。国人也参与了这一国际性的临床实验。文章中客观的指出:不能排除抗板 + 华法林联合治疗在中国人群中的有效性 “combination therapy among Chinese patients therefore cannot be ruled out”^[28]。最佳的 INR 目标值在中国人中应低于西方人种^[28-29]。有学者^[20]荟萃两项研究后认为,单一华法林与抗血小板治疗 (单用阿司匹林或阿司匹林联用双嘧达莫) 相比,两者 3, 6, 12, 24 个月时移植术一期通畅率、截肢率、心脑血管事件发生率、死亡率均无差异。但是联合应用抗血小板药物与华法林,可能改善移植术通畅率^[30-31]。

对于旁路手术易失败的“高危”人群 (流出道差,旁路血管管径小,2 次手术),1 项随机试验比较了 [华法林 (INR 2.0~3.0) + 阿司匹林] vs 阿司匹林两组,其结论是:5 年内两组的存活率相似;3 年内的血管通畅率和截肢率方面,前者优于后者 (74% vs 51%; 81% vs 31%); 而前者的术后血

肿发生率为 32%,也要明显高于后者 (3.7%)^[32]。对于静脉桥移植术^[33]和小口径人工血管移植术 (直径 6 mm 及以下)^[34],华法林联合阿司匹林与单一阿司匹林相比,前者对于改善桥血管通畅率的作用尤为明显。

国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 可能与移植术通畅时间相关。2005 年 LeCroy 等^[35]研究了 PTFE 人工血管膝下旁路移植术的患者,发现 INR ≤ 1.9 时,旁路血管中位通畅时间为 6.8 个月;而 INR ≥ 2.0 时,血管桥的中位通畅时间为 29.9 个月 ($P=0.0007$)。

综上所述,华法林联合阿司匹林有助于改善移植术通畅率,但是不能改善患者的心血管事件发生率,且可能会增加出血风险。

新型口服抗凝药物 (如利伐沙班) 起效快,疗效可预期,使用方便,有望为 PAOD 患者血管旁路术后抗凝治疗提供新的思路。尽管在临床实际工作中已有联合阿司匹林和利伐沙班的应用经验,一些经过严格设计的临床研究也正在展开,但目前仍缺乏足够的证据。考虑到阿司匹林联合华法林方案的高出血风险,阿司匹林联合半量利伐沙班 (10 mg) 对于 PAOD 及旁路术的疗效和安全性研究将有可能成为新的临床研究热点。

3.3 PAOD 的抗凝治疗浅见

除经典的动脉硬化性 PAOD 之外,对于下肢动脉闭塞的患者,如果合并以下情况时,应在围术期开始抗凝联合抗血小板治疗:①慢性 PAOD 患者短期内加重,不除外在动脉硬化基础上继发血栓形成,术前抗凝治疗有助于阻断凝血系统的激活,改善缺血;②急性下肢缺血患者 (症状 14 d 以内),除非伴有禁忌症,否则应立即开始抗凝治疗 (ACCP-9 指南 2C 级推荐)^[15];③ PAOD 患者合并房颤;④ PAOD 患者合并高凝倾向,包括:合并恶性肿瘤、静脉血栓栓塞症、抗磷脂抗体综合征、高同型半胱氨酸血症、遗传性易栓症、免疫性血管炎、肾病综合征、骨髓增殖性疾病、阵发性睡眠性血红蛋白尿、血栓性血小板减少性紫癜、真性红细胞增多症等。这类患者的抗栓方案倾向于足量抗凝治疗联合抗板治疗;如果患者出血风险较高,甚至倾向于单纯抗凝治疗。

下肢 PAOD 患者 PTA 术后,如果①流出道条件差;②结合病史和 PTA 过程,考虑病变为动脉

硬化合并较多量血栓形成;③PTA治疗过程中合并“trash foot”等,更应考虑抗血小板联合抗凝治疗。

下肢PAOD患者旁路术后。在以下情况下更倾向抗血小板联合抗凝:①桥血管远端流出道不佳;②桥血管口径较小($\leq 6\text{mm}$);③膝下搭桥(膝下腘动脉、胫后动脉、胫前动脉、腓动脉);④桥血管路径较长(腋股搭桥);⑤复合搭桥;⑥多次手术史等。

PAOD患者抗凝联合抗血小板治疗方案选择:①围术期抗凝:术中应用时普通肝素优于LMWH;术后应用时快速起效的抗凝药物(LMWH、普通肝素或利伐沙班等新型口服抗凝药物)优于传统口服抗凝药(华法林);②长期抗凝:新型口服抗凝药(利伐沙班等)优于华法林,更优于LMWH或普通肝素;③长期抗凝剂量:鉴于足量抗凝+抗血小板治疗的高出血风险,长期抗凝更倾向抗血小板+半量/次全量抗凝,除非是抗凝非常有必要的PAOD患者。

4 总结与展望

随着我国老龄化的飞速到来,PAOD和心脑血管疾病一样将会成为危害我国人民的重大公共卫生问题之一,抗血栓药物在PAOD的治疗中占有重要的地位。抗血小板药物作为PAOD的常规用药,可以降低心脑血管事件的发生率,延长生存期并提高重建血管的通畅率。抗凝治疗在PAOD治疗中同样占据一席之地,把握PAOD患者的抗凝指征、合理选用并应用合适剂量的抗凝药物将有助于提高重建血管的通畅率,改善PAOD患者的预后。新型口服抗凝药物的出现为PAOD患者抗凝治疗提供了新的思路。合理设计的RCT研究将为PAOD抗栓治疗提供更有力的证据。

【参考文献】

- [1] 《老年人四肢动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议2012》写作组,中华医学会老年医学分会,中华医学会外科学分会血管外科专业组,等. 老年人四肢动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议(2012)[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(2):121-131.
- [2] Adam D J, Bradbury A W. TASC II document on the management of peripheral arterial disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33(1):1-2.
- [3] 李小鹰,王洁,何耀,等. 老年周围动脉硬化闭塞病与心血管病的关系—北京万寿路地区老年人群横断面调查[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(21):1847-1851.
- [4] 李贤,武阳丰. 我国中老年人中踝臂指数(ABI)的分布及周围动脉硬化疾病(PAOD)的患病率[C]. 全国老年周围动脉硬化疾病防治专题研讨会论文集汇编, 2007, 99.
- [5] 管珩,刘志民,李光伟,等. 50岁以上糖尿病人群周围动脉闭塞性疾病相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(1):23-26.
- [6] Wang L, DU F, Mao H, et al. Prevalence and related risk factors of peripheral arterial disease in elderly patients with type 2 diabetes in Wuhan [J]. Chin Med J (En91), 2011, 124(24):4264-4268.
- [7] Rooke T W, Hirsch A T, Misra S, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(14):1555-1570.
- [8] Dieter R S, Chu W W, Pacanowski J P Jr, et al. The significance of lower extremity peripheral arterial disease[J]. Clin Cardiol, 2002, 25(1):3-10.
- [9] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials[J]. Lancet, 2009, 373(9678):1849-1860.
- [10] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events(CAPRIE) [J]. Lancet, 1996, 348(9038):1329-1339.
- [11] Sudlow C L, Mason G, Maurice J B, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (4):CD001246.
- [12] Diener H C, Bogousslavsky J, Brass L M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364(9431):331-337.
- [13] Squizzato A, Keller T, Romualdi E, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (1):CD005158.
- [14] Armstrong E J, Anderson D R, Yeo K K, et al. Association of dual-antiplatelet therapy with reduced major adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease [J]. J Vasc Surg, 2011, 53(1):157-165.
- [15] Yamamoto K, Wada H, Sakakura K, et al. Cardiovascular and bleeding risk of non-cardiac surgery in patients on antiplatelet therapy[J]. J Cardiol, 2014, 64(5):334-338.
- [16] Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl):e669S-690S.
- [17] Bedenis R, Stewart M, Cleahtis M, et al. Cilostazol for

- intermittent claudication[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 10:CD003748.
- [18] Allemang M T, Rajani R R, Nelson P R, et al. Prescribing patterns of antiplatelet agents are highly variable after lower extremity endovascular procedures[J]. Ann Vasc Surg, 2013, 27(1):62-67.
- [19] Matas M, Domínguez González J M, Montull E. Antiplatelet therapy in endovascular surgery: the RENDOVASC study [J]. Ann Vasc Surg, 2013, 27(2):168-177.
- [20] Tangelder M J, Lawson J A, Algra A, et al. Systematic review of randomized controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of graft occlusion and ischemic events after infrainguinal bypass surgery [J]. J Vasc Surg, 1999, 30(4): 701-709.
- [21] Henke P. What is the optimum perioperative drug therapy following lower-extremity vein bypass surgery [J]. Semin Vasc Surg, 2009, 22(4):245-251.
- [22] Taut B M, Thommes S, Taute R, et al. Long-term outcome of patients with mild intermittent claudication under secondary prevention [J]. Vasa, 2009, 38(4):346-355.
- [23] Smout J D, Mildufulidis D P, Shentou BK. et al. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral vascular bypass graft [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2004, 10(1):9-18.
- [24] Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev. 2015, 2:CD000535.
- [25] Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 5: CD001999.
- [26] 李拥军、管珩. 外周动脉疾病的抗栓治疗 [J]. 中华外科杂志, 2009, 47(22): 1752-1754.
- [27] Robertson L, Ghouri M A, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 8: CD002071.
- [28] WAVE Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials [J]. Am Heart J, 2006, 151(1):1-9.
- [29] Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease [J]. N Engl J Med, 2007, 357(3):217-227.
- [30] Collins T C, Soucek J, Beyth R J. Benefits of antithrombotic therapy after infrainguinal bypass grafting: a meta-analysis [J]. Am J Med, 2004, 117(2): 93-99.
- [31] Monaco M, Di Tommaso L D, Pinna G B, et al. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients [J]. J Vasc Surg, 2012, 56(1):96-105.
- [32] Sarac T P, Huber T S, Back M R, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure[J]. J Vasc Surg, 1998, 28(3):446-457.
- [33] Anand S S. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (the Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study) [J]. Lancet, 2000, 355(9201):346-351.
- [34] Johnson W C, Williford W O. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study[J]. J Vasc Surg, 2002, 35(3):413-421.
- [35] LeCroy C J, Patterson M A, Taylor S M, et al. Effect of warfarin anticoagulation on below-knee polytetrafluoroethylene graft patency [J]. Ann Vasc Surg, 2005, 19(2):192-198.

投稿方法及流程

本刊已开通网站及采编系统，自2015年起由本刊网站统一收稿。请登录本刊网站 www.lcywzlzz.com，点击左上角“作者在线投稿”，按照系统提示注册为本刊作者（建议用常用邮箱名作为注册用户名，以防遗忘），提交个人信息及稿件信息，完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信。

——摘自本刊2015年投稿须知