doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.06.002
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.06.002
China Journal of General Surgery, 2023, 32(6):815-823.

·指南解读·

欧洲血管外科学会2023版《血管疾病抗血栓治疗临床实践指南》解读—下肢动脉硬化性疾病

杨璞[1,2]，盛昌[1,2]，王伟[1,2]，黄建华[1,2]

（中南大学湘雅医院 1.血管外科 2.国家老年疾病临床医学研究中心，湖南 长沙 410008）

摘　要　欧洲血管外科学会（ESVS）首次发布了2023版《血管疾病抗血栓治疗临床实践指南》，对下肢动脉硬化性疾病（LEAD）的抗血栓策略进行了详细的介绍和更新，并给出了21条具体的推荐。LEAD患病率和相关的公共卫生费用都在不断增加，抗血栓治疗是LEAD患者的治疗基石。因此，笔者根据指南的循证医学证据，结合临床实际，重点对LEAD的抗血栓策略进行解读，希望能够帮助医务工作者更好地理解和遵循指南。

关键词　闭塞性动脉硬化；下肢；诊疗指南
中图分类号：R654.3

Interpretation of the *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic Therapy in Vascular Diseases* — atherosclerotic lower extremity arterial disease

YANG Pu[1,2], SHENG Chang[1,2], WANG Wei[1,2], HUANG Jianhua[1,2]

(1. Department of Vascular Surgery 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract　The European Society for Vascular Surgery (ESVS) has released the 2023 edition of the "Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases" for the first time. The guidelines provide a detailed introduction and updates on the antithrombotic strategies for atherosclerotic lower extremity arterial disease (LEAD), along with 21 specific recommendations. The prevalence of LEAD and its associated public health costs continue to rise, making antithrombotic therapy a cornerstone in treating LEAD patients. Therefore, the authors interpret the antithrombotic strategies for LEAD, focusing on evidence-based medicine from the guidelines and considering clinical practice, hoping to assist healthcare professionals in better understanding and adhering to the guidelines.

Key words　Arteriosclerosis Obliterans; Lower Extremity; Diagnostic and treatment guideline
CLC number: R654.3

收稿日期：2023-05-26；**修订日期：**2023-06-04。

作者简介：杨璞，中南大学湘雅医院副主任医师，主要从事血管外科方面的研究。
通信作者：黄建华，Email: 13507319258@139.com

2023年3月，欧洲血管外科学会（European Society for Vascular Surgery，ESVS）首次发布了2023版《血管疾病抗血栓治疗临床实践指南》[1]（以下简称指南），近年来，动脉疾病的抗血栓治疗研究较多，已有研究[2-6]总结并提供治疗路线图以优化动脉疾病患者的抗血栓管理。在多学科专家的参与下，该指南对下肢动脉硬化性疾病（atherosclerotic lower extremity arterial disease，LEAD）的抗血栓治疗策略进行了详细的介绍和更新，并按照欧洲心脏病协会证据分级系统（European Society of Cardiology evidence grading system）（表1）给出了21条具体的建议。LEAD是全身血管动脉粥样硬化的常见表现，在人口老龄化加重，糖尿病、代谢综合征和吸烟流行率上升的情况下，其患病率和相关的公共卫生费用都在不断增加[7-8]。抗血栓治疗是LEAD患者预防缺血性心血管和下肢不良事件及死亡的治疗基石[9]，本文根据指南中的循证医学证据，结合我国临床实际，对指南给出的推荐意见进行解读，希望能够帮助医务工作者更好地理解和遵循指南。

表1 欧洲心脏病学会证据分级系统的证据等级及推荐强度

Table 1 Evidence grades and recommendation strength of the European Society of Cardiology evidence grading system

证据等级	描述	推荐强度	定义
A	数据来源于多个随机试验或随机试验Meta分析结果	I	证据和/或一致意见认为某干预或操作有利、有效
B	数据来源于单一随机试验、大型非随机试验或非随机试验荟萃分析结果	II	认为某干预或操作有利/有效的证据相互矛盾或意见不一致：IIa更多证据/意见认为有利/有效；IIb较少证据/意见认为有利/有效
C	专家共识、回顾性研究、注册资料和/或小型研究	III	证据/一致意见认为某干预或操作无益、无效，甚至有害

1 无症状的LEAD

指南对无症状LEAD患者不建议服用阿司匹林来进行疾病预防（III A）。几项随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）研究无症状下肢动脉疾病（其中包括大量无症状LEAD患者）的抗血小板治疗，都没有显示出单药抗血小板治疗（single antiplatelet therapy，SAPT）阿司匹林较安慰剂有更好的效果[10-11]。双重抗血小板治疗（dual antiplatelet therapy，DAPT）也没有更好的效果，虽然出血风险没有显著增加[12]。

2 慢性症状性LEAD

相比于无症状的慢性LEAD患者，有症状的更可能发生缺血事件[12]，在大型RCT和Meta分析中已经清楚地证明与安慰剂或空白组相比，慢性症状性LEAD行抗血栓治疗有明显的益处[13-14]。抗血栓治疗有两个主要目的：⑴降低严重心血管事件（如心肌梗死、卒中等）的风险[15]。⑵降低急性下肢缺血（acute limb ischemia，ALI）、慢性严重下肢缺血（chronic limb threatening ischemia，CLTI）、非预期血运重建的风险[16-17]。

指南建议慢性症状性LEAD患者进行SAPT，以进行二级心血管预防（I A），并且将氯吡格雷（75 mg）作为首选药物（IIa B）。与以往建议[18]不同的是，氯吡格雷作为首选药物的推荐等级从IIb上升为IIa。低剂量阿司匹林或氯吡格雷单药治疗是慢性症状性LEAD患者中最常用的抗血小板药物，它们可将心血管不良事件的相对风险降低20%以上[12-13, 19]。使用75 mg氯吡格雷比325 mg阿司匹林在减少主要心血管不良事件（major adverse cardiovascular events，MACE）方面具有显著的优越性，并且氯吡格雷与阿司匹林的安全性相当[20]。此外，氯吡格雷或替格瑞洛用于治疗慢性LEAD患者，两者的安全性相当，但氯吡格雷在降低MACE上优于替格瑞洛[21]，不过这项研究排除了氯吡格雷代谢不良的患者，因此这个结论可能不适用于未经过药物测试的人群。

西洛他唑可以提高间歇性跛行患者的步行距离[22]，然而没有高质量证据表明其可以减少不适合进行血运重建的慢性LEAD患者的MACE和主要肢体不良事件（major adverse limb events，MALE），指南没有对其提供明确的使用建议。沃拉帕沙也作为抗血小板药物在LEAD患者中使用，但是使用后易引起出血事件[23]。

指南不建议慢性症状性LEAD的患者使用DAPT进行二级心血管预防（III B）。氯吡格雷+阿司匹林与单独使用阿司匹林在降低MACE方

面没有明显差异，但DAPT组的轻度出血发生率增加[12, 24-26]。最近的一项系统综述[27]也显示，DAPT没有减少LEAD组的复合终点事件（全因死亡率、心肌梗死和中风）。双嘧达莫也作为抗血小板药物使用，不过没有足够的数据可以针对LEAD患者得出一些明确结论[28]。三重抗血小板治疗已被研究用于急性冠状动脉综合征的早期管理，但是目前未找到比较三重抗血小板治疗和DAPT治疗LEAD患者的试验。对于没有其他抗凝指征的慢性LEAD患者，指南不建议使用足剂量抗凝治疗以进行二级心血管预防（III A）。足量抗凝用于慢性LEAD患者，没有明显的益处，并且易导致大出血[29-30]。阿司匹林+利伐沙班联合治疗能够有效降低MACE，但显著增加出血风险[31-32]。

目前缺乏阿司匹林+利伐沙班与氯吡格雷比较的RCT研究，但是有网状Meta分析[33]显示，在慢性LEAD患者中使用阿司匹林+利伐沙班与氯吡格雷相比在主要复合终点上没有优势。在这样的情况下，指南认为在慢性症状性LEAD患者中使用氯吡格雷或阿司匹林+利伐沙班，都是二级心血管预防的合理选择。

根据COMPASS[34]和VOYAGER[35]标准，慢性症状性LEAD出血风险不高（表2），缺血风险较高的患者，应考虑服用阿司匹林（75~100 mg，1次/d）+利伐沙班（2.5 mg，2次/d），以降低MACE和MALE的风险（IIa B）。在高风险人群中，即使出血并发症发生可能增加[36-37]，加强抗血栓治疗强度仍具有绝对益处（图1）。

表2　根据COMPASS和VOYAGER标准被定义为高出血风险的患者

Table 2　Patients defined as having high bleeding risk according to the COMPASS and VOYAGER criteria

COMPASS中定义的高出血风险人群	VOYAGER中定义的高风险人群
(1) 临床医生认定的高出血风险人群； (2) 1个月内发生卒中； (3) 出血性或腔隙性脑梗、伴有凝血功能障碍的肝脏疾病病史。	(1) 6个月内有重大活动性出血史； (2) 任何已知的与凝血障碍或出血风险相关的肝脏疾病。

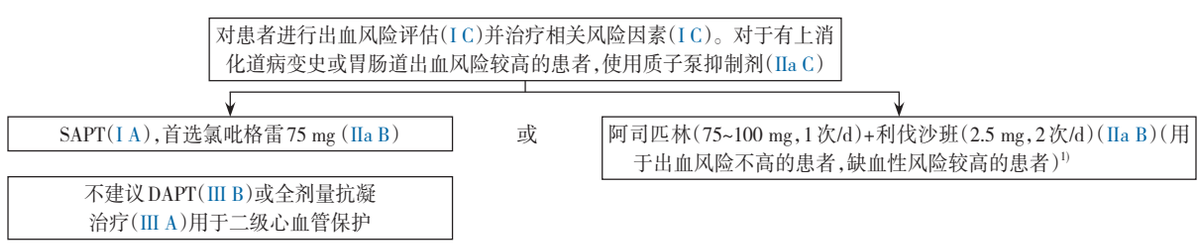

图1　慢性症状性LEAD患者的抗血栓治疗　注：1）出血高风险（满足1项即可）：临床医生认定的高出血风险人群；1个月内发生卒中；出血、腔隙性脑梗、伴有凝血功能障碍的肝脏疾病病史。缺血高风险（满足1项即可）：超过1个部位的有症状的动脉疾病；慢性肾脏疾病、需要透析支持的肾功能衰竭；糖尿病；心力衰竭；慢性肢体缺血；慢性下肢动脉疾病的急性表现；既往下肢截肢；既往下肢血运重建

Figure 1　Antithrombotic therapy for patients with chronic symptomatic LEAD　Note: 1) High bleeding risk (meeting one criterion is sufficient): individuals identified by the treating physician as having a high risk of bleeding; history of stroke within the past month; history of bleeding, lacunar cerebral infarction, or liver disease with coagulation dysfunction. High ischemic risk (meeting one criterion is sufficient): symptomatic arterial disease in more than one location; chronic kidney disease or renal failure requiring dialysis; diabetes; heart failure; chronic limb ischemia; acute manifestations of chronic lower extremity arterial disease; previous lower limb amputation; previous lower limb revascularization

指南建议慢性LEAD发生ALI患者立即静脉注射普通肝素（unfractionated heparin，UFH）或低分子量肝素（low molecular weight heparin，LMWH）（I C），对急诊行血运重建手术的ALI患者立即静脉注射UFH，以降低血栓进展的风险（I C）。VOYAGER研究[37]的中位随访时间为28个月，564例LEAD患者中就有373例报告了ALI。虽然在这类人群中缺乏抗血栓策略利弊的直接证据，但当LEAD患者发生ALI时，MACE和MALE的风险特别高[34-35]，还是要积极地进行抗血栓治疗。在治疗初期以治疗剂量静脉注射UFH或LMWH，是任何原因引起的ALI初始管理的重要组成部分。用量可以是非体质量依赖性（如，静脉注射5 000 IU UFH，继以维持剂量1 000~2 000 IU/h）或根据体质量计算治疗剂量。LMWH可以是1次/d（如，依诺肝素1.5 mg/kg）或2次/d（如，依诺肝素1.0 mg/kg）。后续如进行血运重建手术及相关治疗，需要注意这些患者具有较高的缺血风险（表3）。

表3 慢性症状性LEAD患者发生MACE或MALE的风险因素

Table 3 Risk factors for MACE or MALE in patients with chronic symptomatic LEAD

缺血性危险因素
(1) 超过1个部位的有症状的动脉疾病；
(2) 慢性肾脏疾病、需要透析支持的肾功能衰竭[1)]；
(3) 糖尿病；
(4) 心力衰竭；
(5) 慢性肢体缺血；
(6) 慢性下肢动脉疾病的急性表现；
(7) 既往下肢截肢；
(8) 既往下肢血运重建。

注：满足1个因素就可以被归类为高风险；1)COMPASS和VOYAGER研究[38]排除了需要透析支持的肾功能衰竭患者，因此阿司匹林+利伐沙班的绝对益处尚不十分确定

Note: Meeting one criterion can classify a patient as high risk; 1) The COMPASS and VOYAGER studies [38] excluded patients with renal failure requiring dialysis, so the absolute benefit of aspirin plus rivaroxaban is still not well-established

3 LEAD围手术期的抗血栓治疗

3.1 术中

指南建议接受腔内治疗的患者单次静脉或动脉内注射UFH（50~100 IU/kg）或LMWH（0.5 mg/kg）（I B），接受开放手术的患者单次静脉或动脉内注射UFH（50~100 IU/kg），以降低围手术期急性肢体事件的风险（IIa C）。接受腔内或开放手术的患者术中监测活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、活化部分凝血酶原时间率或活化凝血时间以指导追加剂量或拮抗UFH（IIb C）。

使用LMWH（依诺肝素）较UFH伴随更少的栓塞事件，但是所研究的样本量很小[39]。肝素在LEAD患者的腔内或开放手术中普遍使用，但是缺乏高质量证据，目前也没有可靠的证据支持监测术中凝血指标以指导肝素使用这种做法。指南编写委员会（Guideline Writing Committee，GWC）就术中凝血功能监测达成共识（IIb），认为这是一种常见的、但不是基于良好证据的手段。

此外，接受腔内治疗的患者可考虑使用比伐卢定（0.75 mg/kg）作为肝素的替代品，以降低围手术期急性肢体事件的风险（IIb B）。在综合几个大型RCT的Meta分析[40]中，比伐卢定相比于普通肝素可减少行经皮冠状动脉介入手术患者的手术出血量。比伐卢定相比于UFH可减少周围血管腔内再介入的术后死亡（*OR*=0.58，95% *CI*=0.40~0.86），MACE（*OR*=0.65，95% *CI*=0.51~0.83），术后心肌梗死（*OR*=0.73，95% *CI*=0.55~0.98）以及严重（*OR*=0.59，95% *CI*=0.39~0.91）和轻微血管并发症（*OR*=0.58，95% *CI*=0.40~0.84）[41]，不过该Meta分析综合的是质量较低的数据。

3.2 腔内治疗术后抗血栓治疗

接受腔内治疗且出血风险不高的LEAD患者可以考虑接受短期（最短1个月，最长6个月）DAPT（阿司匹林75 mg+氯吡格雷75 mg），以降低MACE和MALE的风险（IIb C）。与接受经皮冠状动脉介入治疗的患者相比，外周血管腔内治疗后抗血栓策略的研究很少且异质性较大。在一项系统综述[42]中，发现在下肢血运重建术后接受克洛匹多+阿司匹林与仅接受阿司匹林治疗相比，患者的截肢率降低（*HR*=0.68，95% *CI*=0.46~0.99）。然而，这个结果是基于CHARISMA[24, 26]、CASPAR[43]和MIRROR研究[44]得出的，CHARISM和CASPAR研究包含了行旁路手术的患者，而专门研究腔内治疗的是MIRROR研究。MIRROR研究[44]仅招募了80例患者，样本量不足以及一些其他的原因导致其证据质量太低。目前也还没有专门研究腔内血运重建术后长期使用DAPT（超过6个月）疗效的RCT。随着经皮冠状动脉介入治疗大量证据的积累，推荐在外周血管腔内治疗后使用DAPT也是合理的。不过由于缺乏针对LEAD患者的安全性和疗效数据，其使用应受到一定限制，患者在接受一段时间的DAPT后，应被视为慢性症状性LEAD，并按照前述的建议进行处理。图2显示了LEAD患者腔内治疗术后的抗血栓策略。

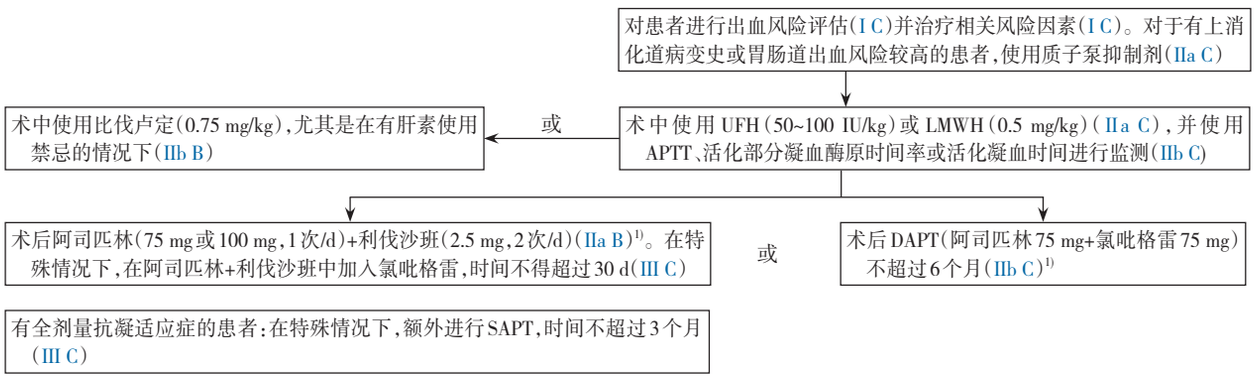

图2　LEAD患者腔内治疗后的抗血栓策略　注：1）出血高风险的定义使用VOYAGER方案

Figure 2　Antithrombotic Strategies After Endovascular Treatment in LEAD Patients　Note: 1) The definition of high bleeding risk is based on the VOYAGER criteria

接受血管腔内治疗且出血风险不高的LEAD患者应考虑服用阿司匹林（75~100 mg，1次/d）+利伐沙班（2.5 mg，2次/d）以降低MACE和MALE的风险（IIa B），并且如果因为特殊原因在阿司匹林（75~100 mg，1次/d）+利伐沙班（2.5 mg，2次/d）的基础上添加氯吡格雷（75 mg），不建议添加超过30 d，因为出血风险可能超过获益（III C）。在VOYAGER研究[37]中，66%的患者接受腔内手术，发现使用阿司匹林（100 mg，1次/d）+利伐沙班（2.5 mg，2次/d）联合治疗与单用阿司匹林相比，在随访期间（中位随访期为28个月）改善了主要综合疗效结果。阿司匹林+低剂量利伐沙班也可以降低再次手术干预的可能[45]。氯吡格雷并不影响阿司匹林+利伐沙班较单用阿司匹林对于主要复合终点的有效性，但当其使用超过30 d时，它会增加大出血风险[46]。另外要提到的是，一项小型多中心双盲RCT[47]比较了腔内术后阿司匹林+依度沙班与阿司匹林+氯吡格雷的效果，6个月后再狭窄和再闭塞发生率以及两组的大出血发生率差异无统计学意义。基于我国人口的一项前瞻性队列研究[48]比较了腔内术后多种抗血小板方案的疗效，发现利伐沙班+西洛他唑可有效降低截肢率，但是证据强度较低。

3.3　旁路手术后抗血栓治疗

图3显示了LEAD患者下肢旁路术后的抗血栓策略。一项Cochrane综述[49]研究股-腘或股-足踝旁路移植术后抗血小板治疗的效果，结果显示使用阿司匹林或阿司匹林+二嘧达莫与安慰剂或无治疗相比，12个月的通畅率有明显益处（*OR*=0.42，95% *CI*=0.22~0.83）。不过，病例数量较少可能使得副作用没有显现出来，还需要进行大样本高质量的RCT来评估旁路手术后抗血小板药物的疗效[49]。当851例接受小腿以下旁路移植术的患者被随机分配到氯吡格雷+阿司匹林或安慰剂+阿司匹林组，总体人群中未发现两组的主要有效复合终点差异有统计学意义[43]。

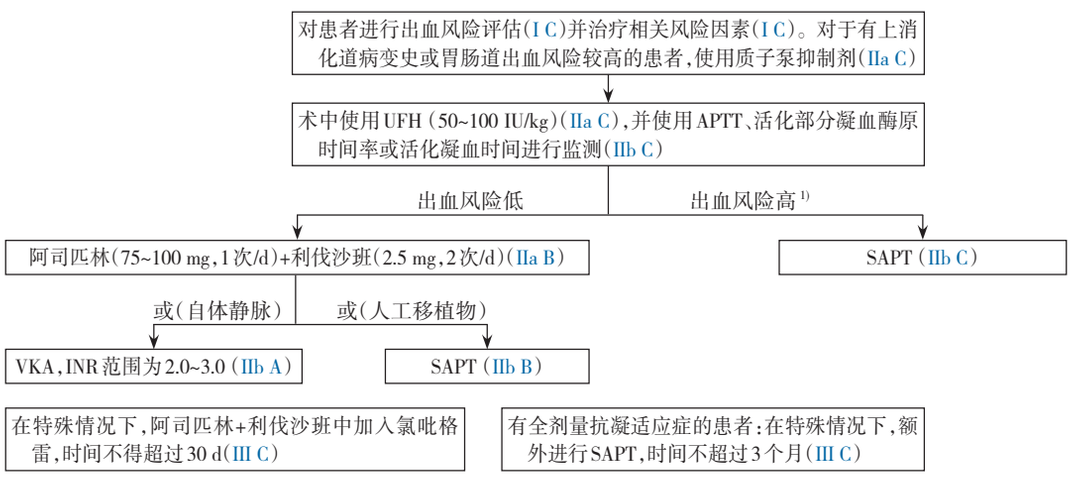

图3　LEAD患者下肢旁路术后的抗血栓策略　注：1）出血高风险的定义使用VOYAGER方案

Figure 3　Antithrombotic strategies after lower extremity bypass surgery in LEAD patients　Note: 1) The definition of high bleeding risk is based on the VOYAGER criteria

腹股沟下自体静脉旁路手术治疗LEAD且出血风险不高的患者可以考虑使用维生素K拮抗剂（vitamin K antagonist，VKA）以改善移植物通畅性（IIb A），并且患者的国际标准化比值（international normalised ratio，INR）应为2.0~3.0，目标值为2.5（IIa C）。对于接受腹股沟下旁路移植术（使用人工血管）的LEAD患者，可以考虑SAPT以改善移植物通畅性（IIb B）。在BOA研究[50]中，2 690例接受腹股沟下旁路手术的患者随机分配到口服VKA（INR 3.0~4.5）或80 mg阿司匹林组，主要结局事件由非致命性心肌梗死、非致命性缺血性卒中、重大截肢和心血管导致死亡组成。发现口服VKA有益于移植物通畅性（静脉移植物：*HR*=0.69，95% *CI*=0.54~0.88），但是经过平均21个月的随访后，在使用人造移植物的患者中，阿司匹林的移植物通畅性结果更好（*HR*=1.26，95% *CI*=1.03~1.55）。BOA研究[50]中VKA治疗的目标INR设置较高（3.0~4.5），而接受VKA治疗的患者只有约50%的时间处于此治疗范围内。尽管如此，出血风险仍然很高，VKA组的重要出血发生率是阿司匹林组的两倍。在BOA研究[50]进一步的亚组分析中，也发现主要出血事件（*n*=101）与重大缺血性并发症有独立相关性，进一步强调了这种不良事件危害。GWC认为INR范围不应指定为这么高，因此建议将水平设定为2.0~3.0，并以2.5为目标。华法林（INR 1.4~2.8）+325 mg阿司匹林与单独使用阿司匹林比较时，前者伴随的患者整体病死率更高，并有更多的出血事件，但在接受6 mm人造移植物治疗的亚组中，移植物通畅率更高[51]。因此，长期使用华法林+阿司匹林可能只适用于特定情况。在341例接受股-腘旁路手术的患者中比较华法林（INR 2.0~2.5）+75 mg氯吡格雷与DAPT（100 mg阿司匹林+75 mg氯吡格雷），主要研究终点为移植物通畅和无严重周围动脉缺血[52]。发现DAPT在增加移植物通畅性和减少严重缺血上没有华法林+氯吡格雷的效果好，但是华法林+氯吡格雷组的轻度出血发生率更高。

指南建议接受腹股沟以下动脉内膜切除术、使用自体静脉或人工血管进行旁路手术治疗LEAD，出血风险不高的患者应该考虑使用阿司匹林（75~100 mg，1次/d）联合利伐沙班（2.5 mg，2次/d），以降低MACE和MALE的风险（IIa B）。如果因为特殊原因在阿司匹林（75~100 mg，3次/d）+利伐沙班（2.5 mg，2次/d）的基础上添加氯吡格雷（75 mg），用于使用自体静脉或人工血管进行腹股沟下旁路手术治疗LEAD的患者（无高出血风险），不建议添加超过30 d，因为出血风险可能超过获益（IIIC）。出血高危的LAED患者使用自体静脉或人工血管行腹股沟下旁路手术的可考虑接受SAPT，以改善移植物通畅性（IIb C）。前述的VOYAGER研究[37]还包括接受开放性旁路移植手术的患者，依据治疗策略（开放手术与腔内手术）进行的亚组分析显示，开放手术治疗后阿司匹林+利伐沙班组的重大出血发生率相对较低。尽管存在不同的出血定义，VOYAGER研究中的总体出血率（阿司匹林+利伐沙班组为2.7%，阿司匹林组为1.9%）比BOA研究低得多（VKA组为9.5%，阿司匹林组为4.1%），这使得阿司匹林+利伐沙班的推荐级别高于VKA。但是缺点是此研究未按移植物类型进行分层研究。

4 总结及展望

作为ESVS首次发布的血管疾病抗血栓治疗临床实践指南，对LEAD患者的抗血栓策略进行了全面的更新与总结。在指南制定过程中发现，缺乏关于生活质量评估、经济效益分析和患者自我报告的研究，这在未来的研究设计中需要得到重视。一些缺血/出血风险高的复杂情况需要多学科参与，定期评估抗血栓药物的选择也非常重要。此外，许多研究中MACE和MALE的定义不明确并且在不同的试验中有所不同，限制了这些研究之间的对比。我国有关的临床研究还相当匮乏，该指南也提出了一些建议，包括：(1) 设计以患者为中心的抗血栓治疗试验；(2) 标准化抗血栓治疗RCT的复合终点事件如MACE和MALE；(3) 加强实施更多的RCT研究。在未来，希望能有基于我国人口的高质量证据来优化LEAD患者的抗血栓管理。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：杨璞负责文章思路、资料收集、文章撰写与修改；盛昌负责资料收集、文章撰写与修改；王伟负责文章思路；黄建华负责文章指导及修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, et al. Editor's choice-European society for vascular surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2023, 65(5): 627−689. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.03.042.

[2] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, 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 arteriesEndorsed 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.

[3] 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehab390.

[4] 戴婷婷, 王伟, 尹桃, 等. 外周动脉疾病抗栓药物治疗: 2017欧洲外周动脉疾病诊治指南解读[J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2018, 10(3):213−217. doi: 10.3969/j.issn.1674−7429.2018.03.013.
Dai TT, Wang W, Yin T, et al. Antithrombotic drug therapy for peripheral arterial diseases—interpretation of 2017 European guidelines for diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases[J]. Chinese Journal of Vascular Surgery: Electronic Version, 2018, 10(3): 213−217. doi: 10.3969/j. issn. 1674−7429.2018.03.013.

[5] 尹琪楠, 韩丽珠, 边原, 等. 2021年欧洲心脏病学会《主动脉和外周动脉疾病的抗血栓治疗共识》解读[J]. 医药导报, 2022, 41(9): 1264−1269. doi: 10.3870/j.issn.1004−0781.2022.09.003.
Yin QN, Han LZ, Bian Y, et al. Interpretation of the consensus document from working groups of European society of cardiology on antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021[J]. Herald of Medicine, 2022, 41(9): 1264−1269. doi: 10.3870/j.issn.1004−0781.2022.09.003.

[6] 陈梅, 郭坚东, 林印胜, 等. 下肢闭塞性动脉硬化抗血栓治疗的研究进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2021, 7(8):952−956. doi: 10.19418/j.cnki.issn2096−0646.2021.08.12.
Chen M, Guo JD, Lin YS, et al. Research progress of antithrombotic therapy for arteriosclerosis obliterans[J]. Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2021, 7(8): 952−956. doi: 10.19418/j.cnki.issn2096−0646.2021.08.12.

[7] Hiramoto JS, Teraa M, de Borst GJ, et al. Interventions for lower extremity peripheral artery disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15 (6):332−350. doi: 10.1038/s41569−018−0005−0.

[8] Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(8):e1020−1030. doi: 10.1016/S2214−109X(19)30255−4.

[9] Vrsalovic M, Aboyans V. Antithrombotic therapy in lower extremity artery disease[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(3):215−222. doi: 10.2174/1570161117666190206230516.

[10] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2010, 303(9):841−848. doi: 10.1001/jama.2010.221.

[11] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. 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[J]. BMJ, 2008, 337:a1840. doi: 10.1136/bmj.a1840.

[12] Ambler GK, Waldron CA, Contractor UB, et al. Umbrella review and meta-analysis of antiplatelet therapy for peripheral artery disease[J]. Br J Surg, 2020, 107(1):20−32. doi: 10.1002/bjs.11384.

[13] 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 randomised trials[J]. Lancet, 2009, 373(9678): 1849−1860. doi: 10.1016/S0140−6736(09)60503−1.

[14] Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease[J]. Br J Surg, 2001, 88(6): 787−800. doi: 10.1046/j. 0007−1323.2001.01774.x.

[15] Hess CN, Norgren L, Ansel GM, et al. A structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization: a TASC (InterSociety consensus for the management of peripheral artery disease) initiative[J]. Circulation, 2017, 135(25): 2534−2555. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469.

[16] McClure GR, Kaplovitch E, Narula S, et al. Rivaroxaban and aspirin in peripheral vascular disease: a review of implementation strategies and management of common clinical scenarios[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(10):115. doi: 10.1007/s11886−019−1198−5.

[17] Savarese G, Reiner MF, Uijl A, et al. Antithrombotic therapy and major adverse limb events in patients with chronic lower extremity

arterial disease: systematic review and meta-analysis from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy in Collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(2): 86−93. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz036.

[18] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 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)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018, 55(3): 305−368. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.

[19] Wong KHF, Zlatanovic P, Bosanquet DC, et al. Antithrombotic therapy for aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022, 64(5): 544−556. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.07.008.

[20] 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. doi: 10.1016/S0140−6736(96)09457−3.

[21] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376(1):32−40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.

[22] Brown T, Forster RB, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 6(6): CD003748. doi: 10.1002/14651858.CD003748.

[23] Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50[J]. Circulation, 2013, 127(14): 1522−1529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000679.

[24] Bhatt DL, Fox KA, 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. doi: 10.1056/NEJMoa060989.

[25] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(19):1982−1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.

[26] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. Eur Heart J, 2009, 30(2): 192−201. doi: 10.1093/eurheartj/ehn534.

[27] Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, et al. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2017, 18(1):10−15. doi: 10.1016/j.carrev.2016.07.006.

[28] De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): CD001820. doi: 10.1002/14651858.CD001820.pub3.

[29] Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3):217−227. doi: 10.1056/NEJMoa065959.

[30] Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(5): CD001999. doi: 10.1002/14651858.CD001999.

[31] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, 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. doi: 10.1016/S0140−6736(17)32409−1.

[32] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14):1319−1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.

[33] Ambler GK, Nordanstig J, Behrendt CA, et al. Network Meta-analysis of the Benefit of Aspirin with Rivaroxaban vs. Clopidogrel for Patients with Stable Symptomatic Lower Extremity Arterial Disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 62(4): 654−655. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.05.038.

[34] Jackie, Bosch, MSc P, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(8):1027−1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.

[35] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization[J]. N Engl J Med, 2020, 382(21):1994−2004. doi: 10.1056/NEJMoa2000052.

[36] Weissler EH, Jones WS, Desormais I, et al. Polyvascular disease: a narrative review of current evidence and a consideration of the role of antithrombotic therapy[J]. Atherosclerosis, 2020, 315: 10−17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.001.

[37] Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(1): 21−29. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4390.

[38] Lapébie FX, Aboyans V, Lacroix P, et al. Editor's choice-external applicability of the COMPASS and VOYAGER-PAD trials on patients with symptomatic lower extremity artery disease in France: the COPART registry[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 62(3): 439−449. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.05.028.

[39] Duschek N, Vafaie M, Skrinjar E, et al. Comparison of enoxaparin

and unfractionated heparin in endovascular interventions for the treatment of peripheral arterial occlusive disease: a randomized controlled trial[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(11):2159-2167. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04501.x.

[40] Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M, et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(2): 191-197. doi: 10.1016/j.jcin.2010.10.011.

[41] Hu YR, Liu AY, Zhang L, et al. A systematic review and meta-analysis of bivalirudin application in peripheral endovascular procedures[J]. J Vasc Surg, 2019, 70(1): 274-284. doi: 10.1016/j.jvs.2018.12.037.

[42] Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al. Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0135692. doi: 10.1371/journal.pone.0135692.

[43] Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial[J]. J Vasc Surg, 2010, 52(4): 825-833. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027.

[44] 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. doi: 10.1007/s00330-012-2441-2.

[45] Bauersachs R, Wu O, Hawkins N, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with other therapies used in patients with peripheral artery disease undergoing peripheral revascularization: a systematic literature review and network meta-analysis[J]. Cardiovasc Ther, 2021, 2021:8561350. doi: 10.1155/2021/8561350.

[46] Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, et al. Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization: impact of concomitant clopidogrel on efficacy and safety[J]. Circulation, 2020, 142(23): 2219-2230. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050465.

[47] Moll F, Baumgartner I, Jaff M, et al. Edoxaban plus aspirin vs dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: results of the ePAD trial[J]. J Endovasc Ther, 2018, 25(2):158-168. doi: 10.1177/1526602818760488.

[48] 秦怡. 下肢动脉硬化腔内治疗术后抗血栓治疗方案的对比研究[D]. 南京: 东南大学, 2020.
Qin Y. A comparative study of antithrombotic regimens after endovascular treatment of lower extremity arteriosclerosis diseases[D]. Nanjing: Southeast University, 2020.

[49] Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(2): CD000535. doi: 10.1002/14651858.CD000535.

[50] No authors listed. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial[J]. Lancet, 2000, 355(9201): 346-351.

[51] Johnson WC, Williford WO. 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. doi: 10.1067/mva.2002.121847.

[52] Monaco M, di Tommaso L, Pinna GB, et al. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients[J]. J Vasc Surg, 2012, 56(1):96-105. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.004.

（本文编辑　姜晖）

本文引用格式：杨璞, 盛昌, 王伟, 等. 欧洲血管外科学会2023版《血管疾病抗血栓治疗临床实践指南》解读—下肢动脉硬化性疾病[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(6):815-823. doi：10.7659/j.issn.1005-6947.2023.06.002

***Cite this article as*:** Yang P, Sheng C, Wang W, et al. Interpretation of the *European Society for Vascular Surgery*（*ESVS*）*2023 Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic Therapy in Vascular Diseases* — atherosclerotic lower extremity arterial disease[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(6): 815-823. doi：10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.06.002