

阿加曲班联合贝前列素钠治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究

黄攀登, 董利平*, 吴佳宏, 胡远想, 孔洁, 崔玉环, 刘俊峰, 贾倩

河北北方学院附属第一医院 老年医学科, 河北 张家口 075000

摘要: **目的** 探究阿加曲班注射液联合贝前列素钠治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 7 月—2021 年 7 月于河北北方学院附属第一医院就诊的 120 例下肢动脉硬化闭塞症患者为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组饭后口服贝前列素钠片, 2 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注阿加曲班注射液, 10 mg 加入 250 mL 生理盐水, 2 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者下肢动脉血管血流速度、血流流变学、踝肱指数 (ABI)、Rutherford 评分、血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、单核细胞趋化因子-1 (MCP-1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、同型半胱氨酸 (Hcy)、抗凝血酶 III (AT-III) 和 D-二聚体 (D-D) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有率为 95.00%, 显著高于对照组的 83.33%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者股浅动脉、胫后动脉、足背动脉的血管内径、血流量均显著增加, 而峰值流速显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组下肢动脉血管血流速度改善情况明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及细胞沉降率均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ABI 显著升高, 而 Rutherford 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组下肢运动功能显著好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 hs-CRP、MCP-1、ICAM-1、Hcy、AT-III 水平显著降低, 而 D-D 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血生化指标显著好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班注射液联合贝前列素钠治疗下肢动脉硬化闭塞症疗效显著, 对下肢动脉硬化、血管狭窄及血清炎症改善明显。

关键词: 阿加曲班注射液; 贝前列素钠片; 下肢动脉硬化闭塞症; 血流速度; 血液流变学; 下肢血管功能

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)05-0993-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.011

Clinical study on argatroban combined with beraprost sodium in treatment of arteriosclerosis obliterans of lower limbs

HUANG Pan-deng, DONG Li-ping, WU Jia-hong, HU Yuan-xiang, KONG Jie, CUI Yu-huan, LIU Jun-feng, JIA Qian
Department of Geriatric Medicine, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Argatroban Injection combined with beraprost sodium in treatment of arteriosclerosis obliterans of lower limbs. **Methods** Patients (96 cases) with arteriosclerosis obliterans of lower limbs in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from July 2019 to July 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administered with Beraprost Sodium Tablets after meals, 2 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Argatroban Injection on the basis of the control group, 10 mg added into normal saline 250 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the blood flow velocities of lower extremity arteries, hemorheology, lower extremity motor function, ABI, Rutherford scores, the levels of hs-CRP, MCP-1, ICAM-1, Hcy, AT-III, and D-D in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was 95.00%, significantly higher than 83.33% in the control group, and there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the internal diameter and blood flow of superficial femoral artery, posterior tibial artery and dorsalis pedis artery were significantly increased, while the peak velocity were significantly decreased ($P < 0.05$), and the improvement of arterial blood flow velocity of lower extremities in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the whole blood high shear viscosity,

收稿日期: 2022-01-04

基金项目: 河北省卫健委项目 (20220601)

作者简介: 黄攀登, 男, 研究方向为老年医学。E-mail: gaohufang123@126.com

*通信作者: 董利平

whole blood low shear viscosity, plasma viscosity, and cell sedimentation rate were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ABI of the two groups were significantly increased, while the Rutherford score were significantly decreased ($P < 0.05$), and the motor function of the lower extremities in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of hs-CRP, MCP-1, ICAM-1, Hcy, and AT-III in two groups were significantly decreased, while the level of D-D were significantly increased ($P < 0.05$), and the blood biochemical indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban Injection combined with beraprost sodium is effective in the treatment of arteriosclerosis obliterans of lower extremities, and can significantly improve arteriosclerosis, vascular stenosis and serum inflammation of lower extremities.

Key words: Argatroban Injection; Beraprost Sodium Tablets; Lower extremity arteriosclerosis obliterans; blood flow velocity; hemorheology; lower extremity vascular function

下肢动脉硬化闭塞症是由于下肢动脉硬化而引起的血管狭窄、闭塞,进而导致下肢供血不足。该病发病隐匿,病程较长,早期临床表现为下肢麻木、体温下降,随着病情加重则出现间歇性跛行、静息痛,严重者可引起溃疡、坏疽等,导致肢体残障,甚至死亡^[1]。临床发病以老年群体为主,男性略高于女性,随着老龄化进程加快,下肢动脉硬化闭塞症逐渐成为威胁中老年人健康的疾病^[2]。目前临床可通过药物、介入等方式进行治疗,药物治疗以改善下肢血液循环、缓解阻塞为主,主要包括抗凝、溶栓、血管扩张剂等^[3]。贝前列素钠具有扩张血管和抗血小板凝集双重作用,可有效改善血流动力,抑制动脉硬化血管中斑块的形成^[4]。阿加曲班为直接凝血酶抑制剂,对凝血酶具有高度选择性,可通过灭活凝血酶活性位点达到抗凝效果^[5]。临床研究发现,贝前列素钠与抗凝药联合应用对改善动脉硬化,促进微循环血管通透性,降低机体炎症等具有较好疗效^[6]。基于此,本研究将阿加曲班注射液联合贝前列素钠用于治疗下肢动脉硬化闭塞症患者,以探究其临床疗效及对患者下肢血流状态的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 7 月—2021 年 7 月在河北北方学院附属第一医院就诊的 120 例下肢动脉硬化闭塞症患者为研究对象。所有患者中男 68 例,女 52 例,年龄 65~77 岁,平均年龄 (70.95±2.51) 岁;病程 1~3.5 年,平均病程 (2.22±0.47) 年;单侧患病 72 例,双侧患病 48 例;Fontaine 分期: I 期 59 例, II 期 61 例;合并高血压 78 例,高血脂 69 例,糖尿病 22 例。

纳入标准: (1) 符合《下肢动脉硬化闭塞症诊

治指南》^[7]中相关诊断标准,即临床表现有患肢麻木、畏冷疼痛、间歇性跛行等慢性肢体动脉缺血表现,患肢局部皮肤温度降低,足背动脉搏动减弱。(2) 年龄≥65 岁;(3) 多普勒彩超检查股浅动脉、胫后动脉、足背动脉狭窄;(4) 四肢血流多普勒检查踝肱指数 (ABI) <0.9。

排除标准: (1) 使用抗凝药物者 (如支架后、肺栓塞后续治疗); (2) 近期有消化道出血、血尿等出血病情; (3) 合并严重肝、肾、心、脑血管功能障碍者; (4) 颅内出血、脑梗死; (5) 脑栓塞、严重意识障碍者。

1.2 药物

贝前列素钠片由北京泰德制药股份有限公司生产,产品批号 20190115,规格 20 μg/片;阿加曲班注射液由湖南赛隆药业有限公司生产,产品批号 20190422,规格 20 mL:10 mg。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组,每组各 60 例。其中对照组男 35 例,女 25 例,年龄 65~77 岁,平均年龄 (70.67±2.74) 岁;病程 1~3.5 年,平均病程 (2.27±0.51) 年;单侧患病 34 例,双侧患病 26 例;Fontaine 分期: I 期 27 例, II 期 33 例;合并高血压 37 例,高血脂 33 例,糖尿病 9 例。治疗组男 33 例,女 27 例,年龄 66~76 岁,平均年龄 (71.23±2.34) 岁;病程 1.0~3.0 年,平均病程 (2.16±0.43) 年;单侧患病 38 例,双侧患病 22 例;Fontaine 分期: I 期 32 例, II 期 28 例;合并高血压 41 例,高血脂 36 例,糖尿病 13 例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者入院后均给予降压、调血脂、稳定血糖等基础治疗,治疗期间保持戒烟、戒酒,低盐、低脂、低糖饮食并进行适当运动及康复训练。对照

组饭后口服贝前列素钠片, 2 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注阿加曲班注射液, 10 mg 加入 250 mL 生理盐水, 2 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。

1.4 疗效评价标准

参照《动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(2016 年修订稿)》^[8]。治愈: ABI 提高 ≥ 0.1 , 步行速度为 60~80 步/min, 可持续步行 1 km 以上; 显效: ABI 提高 0.05~0.10, 步行速度为 60~80 步/min, 持续步行距离提高 50% 以上; 有效: ABI 提高 0.01~0.05, 步行速度为 60~80 步/min, 持续步行距离提高 25% 以上; 无效: 未达上述治疗标准。

总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 下肢动脉血管血流速度 采用利浦 IU-22 多普勒超声仪检查股浅动脉、胫后动脉、足背动脉中狭窄最严重的部位的收缩峰值血流血流速度、血流量及血管内径。

1.5.2 血液流变学指标 治疗前后, 分别采集 5 mL 患者空腹静脉血, 采用全自动血流变测试仪(众驰伟业, 型号: ZL6000)检测全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及细胞沉降率。

1.5.3 下肢运动功能 采用多普勒血流探测仪(ES-1000SPM, 日本)测定 ABI, 正常人休息时 ABI 为

0.9~1.3, $0.4 \leq \text{ABI} \leq 0.9$ 提示为轻、中度下肢动脉硬化性疾病, $\text{ABI} < 0.4$ 为重度下肢动脉硬化性疾病。采用卢瑟福血栓闭塞性脉管炎分级量表(Rutherford 分级)^[9]评估两组血管闭塞程度, 正常为 0 分, 500 m 以上有跛行为 1 分, 200~500 m 有跛行为 2 分, 200 m 以内有跛行为 3 分, 小溃疡为 4 分, 大溃疡为 5 分。

1.5.4 血生化指标 治疗前后, 分别采集患者 5 mL 空腹静脉血, 低速离心分离血清, 采用 ELISA 法测定两组血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、同型半胱氨酸(Hcy)、抗凝血酶 III(AT-III)、D-二聚体(D-D)水平。

1.6 不良反应

记录两组患者治疗期间发生的不良反应情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对于记录所得的两组相关数据资料进行统计学分析, 采用 $n(\%)$ 表示计数资料, 两组间比较进行 χ^2 检验; 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 两组间对比进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 95.00%, 显著高于对照组的 83.33%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	22	13	15	10	83.33
治疗	60	31	18	8	3	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组下肢动脉血管血流速度比较

治疗后, 两组患者股浅动脉、胫后动脉、足背动脉的血管内径、血流量均显著增加, 而峰值流速显著降低($P < 0.05$), 且治疗组下肢动脉血管血流速度改善情况明显好于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血液流变学比较

治疗后, 两组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及细胞沉降率均显著降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组显著低于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组下肢运动功能比较

治疗后, 两组患者 ABI 均显著升高, 而 Rutherford

评分显著降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组下肢运动功能显著好于对照组($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血生化指标比较

治疗后, 两组血清 hs-CRP、MCP-1、ICAM-1、Hcy、AT-III 水平均显著降低, 而 D-D 水平显著升高($P < 0.05$), 且治疗组血生化指标显著好于对照组($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组出现 2 例头痛头晕, 2 例乏力、食欲不振, 1 例轻微轻微消化道出血, 不良反应发生率为 8.20%; 对照组出现 3 例头痛头晕, 2 例

表 2 两组下肢动脉血管血流速度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood flow velocities of lower extremity arteries between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	股浅动脉		
			血管内径/(d·mm ⁻¹)	血流量/(mL·min ⁻¹)	峰值流速/(m·s ⁻¹)
对照	60	治疗前	6.52±0.96	392.77±43.66	1.36±0.25
		治疗后	7.32±0.88*	435.52±42.64*	1.19±0.14*
治疗	60	治疗前	6.36±0.86	388.45±41.33	1.33±0.22
		治疗后	7.89±0.94* [▲]	468.61±44.59* [▲]	1.03±0.11* [▲]
组别	n/例	观察时间	胫后动脉		
			血管内径/(d·mm ⁻¹)	血流量/(mL·min ⁻¹)	峰值流速/(m·s ⁻¹)
对照	60	治疗前	1.84±0.53	104.74±16.46	1.15±0.17
		治疗后	2.12±0.68*	114.66±20.32*	0.95±0.15*
治疗	60	治疗前	1.86±0.59	102.38±17.43	1.13±0.19
		治疗后	2.39±0.72* [▲]	132.45±22.15* [▲]	0.84±0.13* [▲]
组别	n/例	观察时间	足背动脉		
			血管内径/(d·mm ⁻¹)	血流量/(mL·min ⁻¹)	峰值流速/(m·s ⁻¹)
对照	60	治疗前	1.46±0.38	21.15±2.66	0.93±0.25
		治疗后	1.91±0.41*	24.65±3.12*	0.71±0.13*
治疗	60	治疗前	1.42±0.33	20.33±2.42	0.91±0.22
		治疗后	2.06±0.47* [▲]	8.47±3.28* [▲]	0.58±0.11* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

表 3 两组血液流变学比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemorheology between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	全血高切黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)
对照	60	治疗前	12.97±2.63	28.25±3.07	2.62±0.58	23.65±3.84
		治疗后	10.03±1.17*	17.66±2.64*	1.89±0.51*	17.88±3.58*
治疗	60	治疗前	13.24±2.46	28.44±3.11	2.47±0.67	23.33±4.11
		治疗后	8.22±1.06* [▲]	14.13±2.26* [▲]	1.54±0.43* [▲]	13.66±3.22* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

表 4 两组下肢运动功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on lower extremity motor function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ABI		Rutherford 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	0.58±0.10	0.86±0.13*	3.92±0.55	1.78±0.19*
治疗	60	0.56±0.08	0.92±0.15* [▲]	3.86±0.47	1.53±0.21* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

恶心呕吐, 2 例转氨酶升高, 不良反应发生率为 12.07%, 停药后症状均动缓解, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

下肢动脉硬化闭塞症多发于血流较快、存在局部涡流的动脉分叉部位, 发病机制与动脉粥样硬化

表 5 两组血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)Table 5 Comparison on blood biochemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	MCP-1/(mmol·L ⁻¹)	ICAM-1/(ng·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)	AT-III/(U·L ⁻¹)	D-D/(μg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	3.91±0.24	50.23±6.12	392.64±39.13	45.11±4.53	38.68±4.58	90.67±6.78
	治疗后	3.09±0.13	33.69±5.23*	311.52±36.13*	32.53±3.65*	34.11±3.28*	103.66±6.87*
治疗	治疗前	3.87±0.21	48.66±5.67	388.72±38.45	44.43±4.32	39.61±4.22	91.31±6.22
	治疗后	2.82±0.11* [▲]	26.72±4.88* [▲]	279.69±34.66* [▲]	26.74±3.22* [▲]	31.56±3.71* [▲]	108.41±7.58* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

一致, 多由血管内部脂质沉积、血小板黏附、血管炎性因子释放斑块聚集等引起, 可导致血流动力学异常、血液黏度增加、血管内皮损伤等, 患者常合并心脑血管疾病、多脏器功能低下、凝血机制异常等疾病, 因此, 尽早诊断并进行有效治疗对改善预后提高生存质量十分重要^[10-11]。

贝前列素钠可通过与前列环素受体靶向性结合, 激活腺苷酸环化酶, 抑制 Ca^{2+} 、血色素 A_2 生成, 从而发挥扩张血管和抗血小板凝集的作用^[12]。本研究对照组采用贝前列素钠注射液治疗, 总有效率为 83.33%, 治疗 4 周后, 患者股浅动脉、胫后动脉、足背动脉血管内径、血流量均显著增加, 峰值流速显著降低, 提示贝前列素钠对改善动脉狭窄, 下肢供血不足具有良好的效果。而治疗组疗效高达 95.00%, 显著高于对照组, 则与加用阿加曲班相关。阿加曲班为直接凝血酶抑制剂, 具有选择性和可逆性, 可与凝血酶活性位点特异性结合并有效灭活血液中凝血酶活性, 且不受抗凝血酶水平的影响, 对血栓形成具有较好的抑制作用^[13-14]。贾朝辉等^[15]证实, 阿加曲班还可通过降低凝血酶对血管的收缩发挥扩张血管的作用, 进而改善血液循环, 增加血流量。本研究治疗组采用贝前列素钠链联合阿加曲班治疗, 治疗 4 周后, 患者下肢血管狭窄及血流速度均得到改善, 全血及血浆黏度、细胞沉降率均显著降低, 提示联合用药可有效扩张血管、改善血液微循环、降低血液黏稠度, 这一方面与贝前列素钠扩张血管, 降低血小板聚集有关, 另一方面, 阿加曲班通过特异性抑制凝血酶活性改善了凝血及血管狭窄状况, 故而疗效更佳。此外本研究还采用 ABI 和 Rutherford 分级量表评价患者的血管功能及临床症状改善情况。结果表明, 治疗 4 周后, 两组 ABI 值均显著升高, Rutherford 评分均显著降低, 血管狭窄及下肢动脉硬化均得到显著改善, 且治疗组改

善效果更为显著, 进一步证实阿加曲班联合贝前列素钠治疗的有效性。

研究发现, 血流动力学异常、血液粘度增加、血沉速度加快是下肢动脉硬化闭塞症发生发展的重要因素, 其中血管炎症可促进动脉斑块形成, 加重血管狭窄^[16]。CRP 是敏感性炎症因子, 广泛存在于动脉内皮细胞及巨噬细胞中, 可通过多种途径参与动脉粥样硬化的形成^[17]。MCP-1 表达于血管内皮细胞表面, 其与趋化因子受体 2 结合后通过特异性趋化激活单核细胞并使之分化为巨噬细胞, 进而促进低密度脂蛋白在血管内聚集, 加速血栓形成^[18]。ICAM-1 可通过介导内皮细胞与血小板、白细胞间的起始黏附促进内皮细胞生成, 进而促进动脉硬化的形成^[19]。Hcy 过表达是脑卒中、心脑血管疾病发生的风险因素, 可通过引起血管内皮损伤促进血管平滑肌细胞增殖, 同时其还可影响脂质过氧化、增强血小板的黏附功能促进血管斑块形成^[20]。AT-III 是体内存在的天然抗凝蛋白, 可与凝血酶特异性结合发挥抗凝作用^[21]。D-D 是纤溶酶水解交联蛋白后的一种降解产物, 其水平上调反应纤溶发生和血栓生成, 故可作为动脉硬化、血管闭塞的标志物^[22]。本研究结果表明, 治疗后两组患者血清上述指标均显著降低, 提示贝前列素钠和阿加曲班均可通过改善血管狭窄降低血清炎症及血栓形成, 这一方面与贝前列素钠促进血管扩张、抑制血小板活化、改善血液微循环相关, 另一方面, 阿加曲班通过靶向作用于凝血酶活性位点, 改善了下肢血凝状况, 一定程度上降低了血管内血栓及斑块形成, 故而整体抗炎、抗凝效果更佳。

治疗期间, 治疗组不良反应发生率为 8.20%, 对照组为 12.07%, 均未出现严重肝肾功能障碍及凝血异常者, 说明两药联合应用安全性较好。本研究证实了阿加曲班注射液联合贝前列素钠对下肢动

动脉硬化闭塞症患者的血管狭窄、硬化的改善作用，初步探究了对炎症及血栓的作用机制，然而纳入样本量有限，需进一步扩大样本量予以验证。

综上所述，阿加曲班注射液联合贝前列素钠治疗下肢动脉硬化闭塞症疗效显著，对下肢动脉硬化及血管狭窄及血清炎症改善明显，值得推荐。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Ipema J, Huizing E, Schreve M A, *et al*. Editor's choice - drug coated balloon angioplasty vs. standard percutaneous transluminal angioplasty in below the knee peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, 59(2): 265-275.

[2] 徐创, 陈忠. 下肢动脉硬化闭塞症钙化病变的腔内治疗现况和进展 [J]. *中国医药*, 2020, 15(1): 144-146.

[3] 郑月宏. 下肢动脉硬化闭塞症诊治进展概述 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(1): 7-10.

[4] 王贤芝, 雍熙, 郑江华, 等. 贝前列素钠联合盐酸沙格雷酯治疗 Fontaine (I-IIb)期动脉硬化闭塞症的疗效分析 [J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(4): 555-559.

[5] 王鹏, 罗婷, 杨晓东, 等. 阿加曲班和低分子肝素治疗下肢动脉硬化闭塞症合并血栓的疗效比较 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(12): 2489-2493.

[6] 冯彦景, 殷智晔, 李素方, 等. 胰激肽原酶肠溶片联合贝前列素钠治疗糖尿病下肢动脉硬化狭窄的疗效观察 [J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(8): 910-914.

[7] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南 [J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2016, 10(1): 1-18.

[8] 杨博华. 动脉硬化闭塞症诊断及疗效标准(2016年修订稿) [J]. *北京中医药*, 2016, 35(10): 909-910.

[9] 郭伟, 符伟国, 陈忠主译. 卢瑟福血管外科学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 734-751.

[10] 徐义岩, 王海洋. 下肢动脉硬化闭塞症的治疗进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26(24): 4892-4895.

[11] Zavgorodnyaya D, Knight T B, Daley M J, *et al*.

Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial disease [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(4): 269-276.

[12] 龚亦群, 俞志强, 洪彪, 等. 前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂联合西洛他唑治疗下肢动脉硬化闭塞症临床研究 [J]. *中国药业*, 2019, 28(5): 46-48.

[13] 庞雅玲, 蒋淑琰, 王养维, 等. 阿加曲班联合葛根素治疗糖尿病动脉硬化闭塞症疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(16): 1766-1768.

[14] 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(10): 2088-2096.

[15] 贾朝辉, 王冉, 吕树萍, 等. 阿加曲班辅治对大动脉粥样硬化性脑梗死患者神经功能、生活质量、血液流变学及血清 CPP、NT-proBNP 的影响 [J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(12): 42-47.

[16] Kim C, Yang Y S, Ryu G W, *et al*. Risk factors associated with amputation-free survival for patients with peripheral arterial disease: A systematic review [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2021, 20(4): 295-304.

[17] 霍静, 姜海军, 李伟, 等. Hs-CRP, Hcy, β_2 -MG 和 UA 水平在老年高血压合并下肢动脉硬化闭塞症患者中的风险评估价值 [J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(2): 165-168.

[18] 李桃, 周颖, 肖芳, 等. 脱氢表雄酮及趋化因子蛋白-1 在动脉粥样硬化组织中表达的相关性研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2019, 38(4): 352-355.

[19] 祁宁, 李黎, 庄舜玖, 等. 前列腺素 E₁ 联合硫酸氢氯吡格雷治疗老年下肢动脉硬化闭塞症的效果分析以及对 IL-6、TNF- α 、ICAM-1 的表达水平影响 [J]. *老年医学与保健*, 2018, 24(3): 328-331.

[20] 张温温, 孙灿龙, 吴延庆, 等. Lp-PLA₂、Hcy 及 γ -GGT 在下肢动脉硬化闭塞症中的表达及临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(10): 1595-1598.

[21] 程启慧, 余丹, 杨国帅, 等. H 型高血压合并大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中血浆抗凝血酶 3、高敏 C-反应蛋白、载脂蛋白-B 水平及其意义 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(S1): 6-9.

[22] 王祖辉, 朱国献, 杨红伟. 下肢动脉硬化闭塞症支架植入术患者血清 DD、ET-1 变化及其临床意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(8): 974-976.

[责任编辑 金玉洁]