

· 指南解读 ·

《2023 ESC/ISTH临床共识声明：抗栓治疗患者重症感染后的临床管理》解读

文越¹, 邢广贺², 王凯¹, 王显², 张胤弢², 李桂伟¹

【中图分类号】R543.31

【文献标志码】A

开放科学(源服务)标识码(OSID)



随着时代的发展变化,心血管危险因素增多,心血管疾病成为全球主要的死亡原因,动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)包括缺血性心脏病、缺血性卒中、外周动脉粥样硬化性疾病等,是我国居民致死和致残的重要原因。抗栓治疗作为重要的防治手段在临床广泛应用。当发生重症感染时,患者凝血功能受到影响,为平衡与重症感染相关的血栓形成和出血风险,其临床治疗的管理决策正面临严峻挑战。基于此,欧洲心脏病学会(ESC)在2023年7月13日发布了《2023 ESC/ISTH临床共识声明:抗栓治疗患者重症感染后的临床管理》下文简称共识,共识回顾了现有的最佳证据,主要对因严重细菌或病毒感染而住院的正在进行抗栓治疗(单一或联合抗血小板和/或抗凝药物)患者的管理提供专家意见和声明。

抗栓治疗作为动脉粥样硬化性心血管疾病治疗的基石,抗血栓药物在全球范围内的使用越来越普遍,预测在2022~2029年间,其年增长率将达到近8%,在欧洲各国抗血栓药物的处方率约15%~20%^[1,2]。严重的细菌和病毒感染通常与凝血功能障碍相关,由于宿主的免疫和炎症反应随时间变化而改变,血栓形成和纤溶的失衡可能导致过度凝血、出血或两者同时发生^[3]。抗栓治疗患者重症感染后的治疗管理是常见的临床挑战。临床决策应该考虑需要抗血栓治疗的动脉和/或静脉血栓性疾病的基础病史,权衡与重症感染相关的血栓和出血风险,并在可用的情况下使用疫苗预防感染,对于预防相关血管事件或改善结局和预后至关重要。

本临床共识声明回顾了患者在抗血栓治疗(单一或联合使用抗血小板和/或抗凝药物)中因重症感染而住院期间的管理证据,重点关注细菌和病毒引起的重症感染,且参考国际血栓与止血学会(ISTH)制定的脓毒症相关凝血功能障碍(SIC)标准及其评分方法,将具有更高特异性的SIC评分用于评估凝血障碍的严重程度^[4-6]。在共识中,根据当前ESC的相关科学文件政策,将临床管理的建议分为四个级别。

1 “血栓性炎症”和“免疫血栓形成”术语的规范使用

共识对“血栓性炎症”和“免疫血栓形成”的本质进行阐述,其病理生理机制的差异与临床治疗决策的不同密切相关,同时指出二者虽有诸多相似之处,但不应随意互

换使用。“血栓性炎症”是指由于血管内皮损伤和/或抗血栓形成和抗炎功能的丧失而引起的病理生理紊乱^[7],可激活免疫监视的细胞和体液炎症机制。在急性感染中,最终的微血栓形成是血栓性炎症的标志,此时,内皮细胞功能丧失和全身炎症反应会导致体液和细胞受损。“免疫血栓形成”是先天(宿主)免疫的一种内在效应途径,血管内血栓形成可激活全身炎症反应和止血,产生凝血酶和纤维蛋白以定位感染部位并防止感染扩散,是先天免疫的关键组成部分^[8,9]。与血栓性炎症类似,免疫血栓形成需要体液及细胞激活,通过因子XII的接触活化途径和补体激活,随后产生包括中性粒细胞外捕获网在内的其他促炎介质^[9,10]。对于相对局限性的病原体包括细菌和真菌来说,免疫血栓形成本身是一种保护性的抗菌机制,但当其调控失衡以及全身性恶化时,也会对宿主造成伤害。

2 抗血小板治疗的重症感染患者

2.1 患有多种心血管危险因素及增强因素的患者 共识建议对于因多种危险因素而处于高危和极高危心血管风险的患者,如没有症状性动脉粥样硬化性心血管疾病的病史,应继续使用低剂量的乙酰水杨酸(ASA),但需根据重症感染的病程以及感染并发症和血小板减少的程度进行调整(表1~2), (推荐强度:3级)。

在极高危和极高危心血管风险的患者中,评估其出血风险后可考虑额外使用静脉抗凝,并根据患者SIC的严重程度确定使用预防剂量或更高剂量的抗凝治疗(推荐强度:2级)。

在联合用药不可行的情况下,应暂时转换为静脉抗凝,如SIC伴有低血小板计数和/或高出血风险(推荐强度:1级)。

心血管危险因素加剧了促血栓形成趋势,促进动脉粥样硬化斑块的进展,并可能损害重症感染期间的免疫反应。近年来ESC相关指南指出,在经过影像学检查证实存在明显冠状动脉(冠脉)或外周动脉疾病,或患有糖尿病(DM)并伴器官损害和/或长期存在和/或其他多种风险因素的患者中,考虑使用ASA^[11-13]。此外,高冠脉钙化评分(≥ 100 Agatston)^[14]被认为是心血管风险的增强因素,有助于重新评估和分层心血管风险,并确定可能从低剂量ASA预防中获益的患者。在血小板计数(PLT)低于 $100 \times 10^9/L$ (血小板减少症患者的中位数PLT为 $32 \times 10^9/L$)的癌症患者中,使用ASA未观察到出血风险增加,表明即使在较轻中度的血小板减少患者中,ASA仍具有有利的风险/效益比^[15,16]。而对患有重度血小板减少和重症感染的患者,目前尚无继续使用低剂量ASA的随机临床试验(RCTs)来说明其安全性和有效性。对于卧床或并发SIC的重症感染患者,应考虑使

基金项目:天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”(YB202116)

作者单位:¹ 300381 天津,天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心;² 301617 天津,天津中医药大学;³ 100007 北京,北京中医药大学东直门医院,北京中医药大学心血管病研究所

通讯作者:李桂伟, E-mail: li-guiwei@163.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2024.02.01

表1 SOFA评分=1分, SIC评分逐渐升高时, 抗血栓药物的使用建议

SIC评分及凝血指标	SAPT	DAPT	长期OAC	3个月内血栓栓塞事件而进行OAC
SIC评分=2; PLT (100~149) × 10 ⁹ /L 或PT比率1.2~1.4	不变	PCI/ACS后: <3个月: 不变; 3~6个月: 一种P2Y12抑制剂或ASA; ≥6个月: ASA或一种P2Y12抑制剂。	不变	不变
SIC评分=3; PLT (100~149) × 10 ⁹ /L 且PT比率1.2~1.4	PLT ≥ 20 × 10 ⁹ /L: 不变	PCI/ACS后 < 3个月: 不变或考虑使用P2Y12抑制剂或ASA	不变	不变
SIC评分=3; PLT < 100 × 10 ⁹ /L 或PT比率 > 1.4	PLT < 20 × 10 ⁹ /L: 停止单一抗血小板治疗	PLT < 20 × 10 ⁹ /L: 继续使用ASA; PCI/ACS后3~6个月: P2Y12抑制剂或ASA, 若PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 建议使用ASA; PCI/ACS后 ≥ 6个月: ASA或氯吡格雷, 如PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 停止SAPT。	PLT < 100 × 10 ⁹ /L: 将VKA _s /DOAC改为预防剂量或中等剂量的肝素。	PLT (50~100) × 10 ⁹ /L: 将VKA/DOAC更改为治疗剂量的肝素, 2/d。
SIC评分=5; PLT < 100 × 10 ⁹ /L 且PT比率 > 1.4	PLT ≥ 20 × 10 ⁹ /L: 不变; PLT < 20 × 10 ⁹ /L: 停止SAPT	PCI/ACS后: <1个月: 若PLT ≥ 20 × 10 ⁹ /L, 不变或使用P2Y12抑制剂(氯吡格雷)或ASA; 若PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 建议SAPT-ASA; 1~3个月: P2Y12抑制剂(氯吡格雷)或ASA; 若PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 建议SAPT-ASA; ≥3个月: ASA或氯吡格雷; 如果PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 不建议APT。	PLT ≥ 30 × 10 ⁹ /L: 不变; PLT < 30 × 10 ⁹ /L: 停止肝素抗凝。	PL ≥ 30 × 10 ⁹ /L: 不变; PLT (30~50) × 10 ⁹ /L: 预防剂量肝素; PLT < 30 × 10 ⁹ /L: 停止肝素抗凝。

注: SAPT: 单一抗血小板治疗; DAPT: 双重抗血小板治疗; OAC: 口服抗凝药物; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; ASA: 乙酰水杨酸; ACS: 急性冠脉综合征

表2 SOFA评分 ≥ 2分, SIC评分逐渐升高时, 抗血栓药物的使用建议

SIC评分及凝血指标	SAPT	DAPT	长期OAC	3个月内血栓栓塞事件而进行OAC
SIC评分=3; PLT (100~149) × 10 ⁹ /L 或PT比率1.2~1.4	不变	PCI/ACS后: <3个月: 不变; 3~6个月: P2Y12受体拮抗剂或ASA (SAPT); ≥6个月: SAPT。	不变	不变
SIC评分=4; PLT (100~149) × 10 ⁹ /L 且PT比率1.2~1.4 或PLT < 100 × 10 ⁹ /L 或PT比率 > 1.4	PLT ≥ 20 × 10 ⁹ /L: 不变。 PLT < 20 × 10 ⁹ /L: 停止SAPT	PCI/ACS后: <6个月: 不变或者P2Y12受体拮抗剂(氯吡格雷)或ASA (SAPT); 若PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 建议SAPT-ASA ≥ 6个月: SAPT, 若PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 停止SAPT。	PLT (100~149) × 10 ⁹ /L 且PT比率1.2~1.4: 不变; PLT (50~100) × 10 ⁹ /L: 将VKA/DOAC改为治疗剂量的肝素, 2/d。	PLT (100~149) × 10 ⁹ /L 且PT比率1.2~1.4: 不变; PLT (50~100) × 10 ⁹ /L: 将VKA/DOAC改为治疗剂量的肝素, 2/d。
SIC评分=6; PLT < 100 × 10 ⁹ /L 且PT比率 > 1.4	PLT ≥ 20 × 10 ⁹ /L: 不变; PLT < 20 × 10 ⁹ /L: 停止SAPT	PCI/ACS后: <1个月: 若PLT ≥ 20 × 10 ⁹ /L, 不变; 或PLT > 20 × 10 ⁹ /L时 使用P2Y12抑制剂(氯吡格雷)或ASA (SAPT); 若PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 建议使用SAPT-ASA; 1~3个月: P2Y12抑制剂(氯吡格雷)或ASA; 若PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 建议SAPT-ASA; ≥3个月: SAPT; 若PLT < 20 × 10 ⁹ /L, 不建议SAPT。	PLT (30~50) × 10 ⁹ /L: 预防剂量肝素; PLT < 30 × 10 ⁹ /L: 停止肝素抗凝。	PLT (30~50) × 10 ⁹ /L: 预防剂量肝素; PLT < 30 × 10 ⁹ /L: 停止肝素抗凝。

注: SAPT: 单一抗血小板治疗; DAPT: 双重抗血小板治疗; OAC: 口服抗凝药物; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; ACS: 急性冠状动脉综合征; VKA: 维生素K拮抗剂; APT: 抗血小板治疗; PT: 凝血酶原时间。肝素: 对于肌酐清除率 > 30 ml/min 的患者, 使用指定剂量的低分子肝素(LMWH), 对于肌酐清除率为15~30 ml/min 的患者, 需进行剂量调整; 如肌酐清除率 < 15 ml/min, 则使用普通肝素(UFH)。这些治疗方案应考虑患者个体特征, 如存在致命性的支架血栓形成风险, 或其他特征表明DAPT的出血风险超过了血栓风险, 则可能不适用。

用低分子肝素(LMWH)或普通肝素(UFH)等预防性抗凝治疗, 以降低VTE的风险^[17]。在一些具有高血栓风险的情况下, 可能需要使用高于预防性剂量(中间剂量或治疗剂量)的肝素^[18]。在各病例中, 应权衡个体患者的出血风险来考虑使用预防性或更高剂量的肝素。

2.2 接受单一抗血小板治疗(SAPT)的患者 共识建议在新发脓毒症或重症感染期间, 对于已有明确的心血管二级预防指征的患者, 应该继续使用SAPT(发生严重的SIC伴PLT

≤ 20 × 10⁹/L者除外), (推荐强度: 3级)。

目前对于无心肌梗死病史的常见稳定性ASCVD患者或此前进行过血管重建手术的患者, 主要采用低剂量ASA的单一抗血小板治疗。由于血小板减少的心血管病患者在心血管试验中被排除, 因此对于此类患者, 关于SAPT的疗效和安全性的证据有限。根据脓毒症相关的观察性研究报告显示, 提前进行SAPT可使重症感染患者得到更好的结局。临床观察性研究表明^[19], 在脓毒症/脓毒症休克发生之前开始

使用ASA,可使死亡率降低7%。在脓毒症发病前使用ASA与既往ASCVD病史密切相关。虽然观察性研究存在一定局限性,但目前的证据并未显示出危害,且支持在新发生的脓毒症或重症感染期间继续使用SAPT。

2.3 接受双联抗血小板治疗(DAPT)的患者 共识建议近6个月内发生ACS的患者,无论是否进行了冠脉介入治疗(PCI),在血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 时应继续DAPT(推荐强度:3级)。

如果PLT为 $(30\sim 50) \times 10^9/L$,除非凝血功能严重受损或有高出血风险,同样应继续DAPT。凝血功能严重受损或有高出血风险时则应改用氯吡格雷或低剂量ASA的SAPT(推荐强度:2级)。

对于血小板减少更为严重且存在较高重大血管事件复发风险的患者,可能使用ASA的SAPT更为适合,还需视具体情况而定(推荐强度:2级)。

在患者接受治疗剂量抗凝或出现更高程度的SIC(SIC评分 >3)且PT >1.4 时,使用一种抗血小板药物更为适合(ASA或P2Y₁₂抑制剂,优先选择氯吡格雷),(推荐强度:1级)。

当患者在接受由ASA和P2Y₁₂抑制剂组成的DAPT期间发生重症感染时,虽然一些大型观察性研究支持在此背景下继续DAPT的安全性,但关于疗效和安全性的平衡,特别是在SIC进展时,缺乏来自随机研究的证据^[20-22]。对于接受ASA和氯吡格雷治疗的大多数患者而言,在PCI和/或ACS后的3~6个月可以停止使用ASA或氯吡格雷并开始进行SAPT,不会出现显著的支架血栓形成风险。一些观察性研究和事后分析表明,在冠脉旁路移植手术后,与单独使用ASA相比,使用氯吡格雷的DAPT可能增加感染风险;另一方面,血小板P2Y₁₂抑制剂可减少全身炎症反应,但在动物和人类内毒素血症模型中的效果不一致,其临床相关性未知^[23]。此外,除了标准的抗凝治疗外,使用替格瑞洛或氯吡格雷的SAPT未能改善非危重症住院COVID-19患者的临床结果^[24]。

3 口服抗凝药物患者

在重症感染情况下,对于接受口服抗凝治疗以预防心房颤动(房颤)引起的脑卒中的患者,共识强烈建议在PLT降至 $(30\sim 100) \times 10^9/L$ (仅限于VKA治疗的INR <2.0 的患者)时转换为使用低剂量或中间剂量LMWH(推荐强度:4级)。

重症感染患者在PLT $<30 \times 10^9/L$ 时,应该中断抗凝治疗。对于VTE患者,肝素的剂量应根据感染的严重程度和是否具备近期血栓栓塞事件的指征而定(推荐强度:3级)。

对于在1个月内发生VTE的患者,可保持全剂量抗凝,最好选择LMWH,每日分两次给药(推荐强度:1级)。

对于长期需要服用维生素K拮抗剂(VKA)的患者,建议在住院期间加强对国际标准化比率(INR)监测或更换肝素抗凝治疗(推荐强度:3级)。

接受抗凝治疗的患者存活率相近,但出血并发症更多。目前对直接口服抗凝剂(DOAC)在房颤和SIC患者中的风险/益处的了解有限。相关荟萃分析研究显示,在脓毒症中使用预防性剂量或者中间剂量的LMWH,在降低死亡率的同时,并没有显著增加出血风险。对于近期发生VTE和脓毒症的患者,目前缺乏相关研究。一般来说,随着时间的推移,复发性VTE的风险会降低。对于在1个月内发生VTE

的患者,尤其是合并肺栓塞的患者,全剂量抗凝治疗的益处可能大于出血风险。通过将LMWH的治疗剂量分为每日2次给药,可避免高药峰浓度的出现。随着VTE的时间间隔延长,中间剂量的LMWH可能就足够了。目前关于长期使用VKA的重症感染患者的管理数据非常有限,由于重症感染的高死亡率、发病率和及相关凝血功能障碍,少数基于单中心的观察性经验报告的解释比较局限。因此,在住院期间加强国际标准化比值(INR)监测来评估VKA的效果,或改为静脉注射肝素可能会降低血栓形成风险。

4 胃黏膜保护剂的使用

针对具有严重SIC或同时存在血小板减少症的患者,无论是SAPT、DAPT或者口服抗凝药的患者,共识强烈建议在治疗中使用胃黏膜保护剂,且首选PPIs(推荐强度:4级)。

胃黏膜保护药物包括质子泵抑制剂(PPIs)可预防抗血栓治疗期间的消化道出血,应在SAPT期间发生脓毒症、凝血功能障碍、血小板减少和/或预防性使用低分子肝素时合理使用。尽管研究表明在ICU患者中,胃酸抑制可能进一步增加肺炎的风险,然而,在凝血功能障碍(如SIC)的情况下,减少严重胃肠道出血的获益似乎高于肺炎的风险,且PPIs可能比组胺H₂受体拮抗剂更有效^[25,26]。

5 临床药物相互作用

共识强烈建议当使用氯吡格雷或替格瑞洛时,需关注与抗病毒或抗菌药物的相互作用。在使用氯吡格雷时,还应注意其与PPIs的相互作用(推荐强度:4级)。

治疗中应关注正在使用的抗菌药物和特定抗凝药物与口服抗凝药物之间的相互作用(推荐强度:4级)。

在脓毒症治疗过程中,通常会同时使用多种药物(血管活性药物、抗生素、抗病毒药物和类固醇),而在同时使用抗血栓药物(如氯吡格雷、替格瑞洛、达比加群和维生素K拮抗剂)时,二者可能基于细胞色素P450(CYP)而发生临床药物相关作用^[27-29]。另外,在重症感染期间出现肝功能障碍时,氯吡格雷需慎用,此时氯吡格雷的抗血小板作用可能降低。由于有药物积累和出血的风险,在严重肝损伤中禁用替格瑞洛。使用PPIs,特别是当严重血小板减少的患者使用氯吡格雷时,二者可能存在潜在临床相关的药物相互作用,应避免使用奥美拉唑和阿司奥美拉唑。

在使用每种口服抗凝剂(无论是VKA还是DOCA)时,应考虑与P-糖蛋白和/或CYP相关的生物转化的药物相互作用。达比加群酯与强P-糖蛋白抑制剂(包括氮唑类抗真菌药物和某些抗病毒药物)禁用,但与克拉霉素慎用。在使用强P-糖蛋白抑制剂时,依度沙班应减量使用,而利伐沙班和阿哌沙班不建议与同时是强P-糖蛋白和CYP3A4抑制剂的药物(如唑类抗真菌药物和HIV蛋白酶抑制剂)联合使用。

6 高危和极高危心血管风险患者的疫苗接种

共识强烈建议高危和极高危的ASCVD患者或有ASCVD病史的患者接种流感疫苗接种(推荐强度:4级),也可使用加强疫苗以减少重症感染的风险和可能并发的SIC(推荐强度:1级)。

接种疫苗可降低ASCVD的风险。无论疫苗的剂型和观察期如何,流感疫苗可减少患者因脑卒中、心力衰竭、ACS、外周动脉疾病住院的风险以及降低高危患者全因和

心血管疾病死亡率。在一项小型临床试验中,早期接种双剂量流感疫苗似乎不会改善ACS患者的预后,也不增加因ACS、心力衰竭和脑卒中而住院的风险。

7 结论与展望

在整个住院期间,重症感染相关凝血功能障碍的进展主导着需要抗栓治疗患者的临床管理,患者应该维持抗血栓治疗,并根据SIC的进展和血小板减少的程度调整治疗方案。然而,在接受抗血栓治疗的患者中,即使考虑多种临床管理措施,由于脓毒症的复杂炎症和其他免疫调节作用,仍然存在较高的死亡率。除对潜在感染性因素进行早期干预外,找到减少危重症患者血栓性炎症发生的方法或许是改进治疗方案的方向。

参考文献

- [1] Garcia Rodriguez LA, Cea Soriano L, De Abajo FJ, *et al.* Trends in the use of oral anticoagulants, antiplatelets and statins in four European countries: a population-based study[J]. *European journal of clinical pharmacology*, 2022, 3(3): 78.
- [2] Otto, Catherine M. Heartbeat: Heart failure and obstructive lung disease: are beta-blockers underused? [J]. *Heart*, 2016, 102(23): 1855.
- [3] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation [J]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2019, 46(1): 89-95.
- [4] Iba T, Arakawa M, Levy JH, *et al.* Sepsis-Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in Coagulopathic Patients with Decreased Antithrombin and Treated by Antithrombin [J]. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 2018(7): 24:1020-6.
- [5] Ferguson JC. Fatty acid and carbohydrate storage in the annual reproductive cycle of *Echinaster* [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A Physiology*, 1975, 52(4): 585-90.
- [6] Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, *et al.* External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2018, 119: 203-12.
- [7] Tanguay, Jean-François, Geoffroy P, *et al.* Prevention of in-stent restenosis via reduction of thrombo-inflammatory reactions with recombinant P-selectin glycoprotein ligand-1 [J]. *Thrombosis & Haemostasis*, 2004, 92(6): 1186-93.
- [8] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2018(2), 16: 231-41.
- [9] Meyers S, Crescente M, Verhamme P, *et al.* Neutrophil Extracellular Traps: The Master Manipulator Meets Its Match in Immunothrombosis [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2022, 42(3): 261-76.
- [10] Zhu YF, Chen XL, Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13.
- [11] Juhani K, William W, Antti S, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *European Heart Journal*, 2019, 41: 407-77.
- [12] Francesco C, Grant PJ, Victor A, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. *European Heart Journal*, 2019, 41(2): 253-323.
- [13] Frank LJV, François M, Yvo MS, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [J]. *European Heart Journal*, 2021, 42: 3227-37.
- [14] Emmanuel A, Luis A, Manju BJ, *et al.* Prognostic Utility of Risk Enhancers and Coronary Artery Calcium Score Recommended in the 2018 ACC/AHA Multisociety Cholesterol Treatment Guidelines Over the Pooled Cohort Equation: Insights From 3 Large Prospective Cohorts [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2021, 10.
- [15] Mona G, Sarkiss S, Wamique Y, *et al.* Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes [J]. *Cancer*, 2007, 109: 621-7.
- [16] Anna F, Avi L, Chiara A, *et al.* EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer [J]. *Hemisphere*, 2022, 6: e750.
- [17] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, *et al.* Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *American College of Chest Physicians*, 2012, 141(2): e195S-e226S.
- [18] Sam S, Michelle S, Alex C, *et al.* ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19 [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2022, 20: 2214-25.
- [19] Youssef H, Kratzer FH. The Effect of Dietary Vanadium on Fatty Acid and Cholesterol Synthesis and Turnover in the Chick [J]. *Journal of Nutrition*, 1976, 106(2): 249-57.
- [20] Santoro F, Nuez-Gil IJ, Vitale E, *et al.* Antiplatelet therapy and outcome in COVID-19: the Health Outcome Predictive Evaluation Registry [J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2021, 108(2): 130-6.
- [21] Fang BD, Pan J, Sheng TH, *et al.* Antiplatelet Therapy for Critically Ill Patients: A Pairwise and Bayesian Network Meta-Analysis [J]. *Shock*, 2018, 49(6): 616-24.
- [22] Jonathan HC, Ying Y, David PY, *et al.* Association of prehospital antiplatelet therapy with survival in patients hospitalized with COVID-19: A propensity score-matched analysis [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021, 19: 2814-24.
- [23] Licia T, Giuseppe DE, Nicola M, *et al.* Prasugrel inhibits platelet-leukocyte interaction and reduces inflammatory markers in a model of endotoxic shock in the mouse [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 107(6): 1130-40.
- [24] Jeffrey SB, Lucy ZK, Michelle NG, *et al.* Effect of P2Y12 Inhibitors on Survival Free of Organ Support Among Non-Critically Ill Hospitalized Patients With COVID-19 [J]. *Jama*, 2022, 327(3): 227.
- [25] Bose KS, Sarma RH. Delineation of the intimate details of the backbone conformation of pyridine nucleotide coenzymes in aqueous solution [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 1975, 66(4): 1173-79.
- [26] Ye Z, Blaser AR, Lytvyn L, *et al.* Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline [J]. *Rmd Open*, 2020.
- [27] Bakker T, Dongelmans DA, Nabovati E, *et al.* Heterogeneity in the Identification of Potential Drug-Drug Interactions in the Intensive Care Unit: A Systematic Review, Critical Appraisal, and Reporting Recommendations [J]. *Journal of clinical pharmacology*, 2022, 62(6): 706-20.
- [28] Rocca B, Petrucci G. Personalized medicine, pharmacogenetics, and clopidogrel: unraveling variability of response [J]. *Molecular Interventions*, 2010, 10(1): 12-9.
- [29] Varma MVS, Bi Yi-an, Lazzaro S, *et al.* Clopidogrel as a Perpetrator of Drug-Drug Interactions: A Challenge for Quantitative Predictions? [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 105: 1295-9.

本文编辑: 张晓冬, 孙竹