

## 静脉活性药物在下肢慢性静脉疾病治疗中的应用

黄佃, 李晓强\*

南京大学医学院附属鼓楼医院 血管外科, 南京 210008

**【摘要】** 慢性静脉疾病(CVD)是一种常见的血管疾病,是因下肢静脉结构或功能异常使静脉血回流不畅或倒流、远端静脉压力过高导致的一系列症状和体征。CVD病因复杂,最常见病因是由静脉瓣膜功能不全引起血液反流导致的静脉高压。炎症在疾病进展中起重要作用。目前应用的静脉活性药物,可改善静脉张力和收缩力、减轻水肿和炎症、改善微循环和静脉溃疡愈合,并获得了大量临床研究的证实。本综述从作用机制、临床获益和指南地位上对目前可用的静脉活性药物进行评估。

**【关键词】** 慢性静脉疾病;静脉活性药物;作用机制

**【中图分类号】** R972.4;R543.6

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)10-0001-07

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.001

### Application of venoactive drugs in chronic venous diseases of lower limbs

HUANG Dian, LI Xiao-qiang\*

Department of Vascular Surgery, the Affiliated Hospital of Nanjing University School, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China

**【Abstract】** Chronic venous disease (CVD) is a common vascular disease. It is a series of symptoms and signs caused by high distal venous pressure, and poor venous blood refluxing or flowing backwards resulted from abnormal venous structure or function of lower limbs. The etiology of CVD is complicated, and the most common etiology of CVD is venous hypertension resulted from blood regurgitation due to venous valve insufficiency. Inflammation plays an important role in the progression of CVD. Currently available intravenous active drugs could improve venous tension and contractility, reduce edema and inflammation, perfect microcirculation and venous ulcer healing, and have been confirmed by a large number of clinical studies. This review aimed to evaluate currently available intravenous active agents in terms of mechanism of action, clinical benefit, and guideline status.

**【Key words】** chronic venous disease; venoactive drugs; mechanism of action

慢性静脉疾病(chronic venous disease, CVD)是一种常见的血管疾病,是因下肢静脉结构或功能异常使静脉血回流不畅或倒流、远端静脉压力过高导致的一系列症状和体征为特征的综合征,主要表现为疲劳、下肢沉重、胀痛、水肿、静脉曲张、皮肤营养改变、色素沉着和静脉溃疡<sup>[1]</sup>。静脉疾病约占血管外科疾病的60%<sup>[1]</sup>,在50岁左右的下肢不适人群中,CVD的发生率为63.9%<sup>[2]</sup>。一项来自英国基于人口的队列研究对334例CVD患者随访13.4年后发现,57.8%的患者发生了CVD进展,平均每年有4.3%的患者疾

病发生进展<sup>[3]</sup>。在中国,下肢静脉疾病的患病率为8.89%<sup>[4]</sup>,每年新发病率为0.5%~3.0%,其中静脉性溃疡占1.5%<sup>[1]</sup>。

### 1 慢性静脉疾病的诊断及分级

慢性静脉疾病的诊断方法有很多,主要诊断方式有:病史询问和体检、传统检查方法、多普勒超声检查、静脉造影、CT静脉造影和磁共振静脉造影、动态静脉压测定、D-二聚体检测。

\*通信作者:李晓强, E-mail: flytsg@126.com

CEAP (clinical-etiology-anatomic-pathophysiologic classification system) 分级系统包括临床分级(C)、病原学分级(E)、解剖学分级(A)和病理生理学分级(P), CVD 分为 C0 ~ C6 7 个等级<sup>[1]</sup>。2020 年新版的 CEAP 分级与 2004 年版本的差别表现在 3 个方面: ①增加了环状静脉扩张的分类, 将其作为 C4<sub>c</sub> 临床亚类; 其次引入下标 r 用于描述复发性静脉曲张和复发性静脉溃疡; ②不再对 C2 和 C6 类进行细分, 而是将下标 r 添加到分类名称中(即 C2<sub>r</sub> 或 C6<sub>r</sub>); ③环状静脉扩张从 C1 重新命名为 C4c<sup>[5]</sup>。CEAP 2020 年修订版临床分类如下: 没有可见或可触及的静脉疾病迹象(C0); 毛细血管扩张或网状静脉(C1); 静脉曲张(C2); 复发性静脉曲张(C2<sub>r</sub>); 水肿(C3); CVD 继发于皮肤和皮下组织的变化(C4<sub>c</sub>); 色素沉着或湿疹(C4<sub>a</sub>); 脂肪性皮肤硬化或白斑萎缩(C4<sub>b</sub>); 环形静脉扩张(C4<sub>c</sub>); 痊愈(C5); 活动性静脉溃疡(C6); 复发性活动性静脉溃疡(C6<sub>r</sub>)。

## 2 慢性静脉疾病的病理生理学

CVD 是一种随年龄增长而加重的进展性炎症反应性疾病, 病理改变是由于慢性炎症及血流紊乱的共同作用所导致。下肢静脉高压是 CVD 的主要病理生理改变, 起因于静脉反流、静脉阻塞、静脉壁薄弱和腓肠肌泵功能不全<sup>[6]</sup>。慢性炎症在 CVD 的发展中起着关键作用<sup>[7]</sup>。①下肢静脉高压: 下肢持续的静脉高压增加毛细血管后血管透壁压, 引起皮肤毛细血管损伤、局部血液循环和组织吸收障碍、慢性炎症反应、代谢产物堆积、组织营养不良、下肢水肿和皮肤营养改变, 最终导致溃疡形成<sup>[6]</sup>。②慢性炎症反应: 在疾病初始阶段, 静脉高压和血液蓄积可使静脉壁扩张、瓣膜受损。血管内皮细胞因静脉高压而受损, 从而激活白细胞, 导致循环血中白细胞表达 L-选择蛋白和 CD11b 减少。同时血浆中可溶性 L-选择蛋白、黏附分子 ICAM-1、内皮-白细胞黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 增多, 内皮细胞黏附并浸润至局部组织, 血小板、单核细胞聚集, 产生更多的炎症介质和细胞黏附因子而致慢性炎症反应<sup>[6-7]</sup>。③静脉微循环受损: 静脉高压传递至微循环, 导致毛细血管床变形以及内皮间隙增宽、通透性增高, 组织间隙液体、代谢产物等

聚积, 引起皮肤病理性损害<sup>[6]</sup>。④遗传易感性: 家族发病的聚集现象表明 CVD 与遗传有关<sup>[6]</sup>。总之, 慢性静脉疾病的发生发展机制为在危险因素的长期作用下, 形成静脉高压及扩张, 引起静脉炎症反应, 而炎症会进一步促使静脉管壁重建、瓣膜受损, 加重静脉高压, 形成恶性循环; 且炎症反应中白细胞活化及与内皮细胞相互作用似乎是当前对药物治疗中最敏感的机制<sup>[8-9]</sup>。

## 3 静脉活性药物的作用机制

从理论上讲, 早期预防下肢静脉高压是预防 CVD 的最有效方法。但是, CVD 在早期阶段基本上是无症状的, 并且患者通常在 CVD 症状出现之后才寻求治疗。在静脉曲张或早期 CVD 的患者中, 采用加压治疗是减轻症状和预防疾病进展的标准治疗。但加压治疗依从性较差, 限制了其有效性<sup>[10]</sup>。存在 CVD 症状和体征的患者都需要进行药物治疗。药物治疗可改善静脉功能, 缓解下肢沉重、酸胀不适、疼痛和水肿等临床症状, 促进溃疡愈合。静脉活性药物(venoactive drugs, VADs)是药物治疗的重要部分, 适用于慢性静脉疾病所有阶段<sup>[6]</sup>。VADs 的作用机制是增加静脉张力, 降低血管通透性, 促进淋巴和静脉回流, 提高肌泵功能。适用于 CVD 各阶段的患者, 可与硬化剂治疗、手术和(或)压力治疗联合使用。VADs 使用至少 3~6 个月<sup>[6]</sup>。常用的 VADs 有黄酮类, 如柑橘黄酮(纯化微粒化黄酮成分)、地奥司明等; 七叶皂苷类, 如马栗种子提取物等; 香豆素类, 如草木犀流浸液片; 合成类, 如羟苯磺酸钙<sup>[1]</sup>。VADs 被证明是缓解 CVD 症状和延缓 CVD 疾病进展的重要药物<sup>[8]</sup>。

不同静脉活性药物对静脉、微循环以及淋巴系统的影响有所差异, 马栗种子提取物以及香豆素作用范围有限, 仅柑橘黄酮和羟苯磺酸钙对三大系统均有影响, 其中柑橘黄酮可进一步作用于静脉壁和静脉瓣, 影响范围更为广泛<sup>[11]</sup>。不同静脉活性药物的作用机制见表 1。

### 3.1 柑橘黄酮

柑橘黄酮每片含地奥司明 450 mg、橙皮苷等(橙皮苷、香叶木素、里那苷、异夜漆树苷)黄酮 50 mg, 5 种组分协同作用于静脉、淋巴、微循环三大系统<sup>[1]</sup>。

表1 不同静脉活性药物的作用机制

药物	静脉系统			微循环系统		淋巴系统
	静脉张力	静脉壁/静脉瓣	血流动力学障碍	毛细血管渗漏	自由基	淋巴引流
柑橘黄酮	+	+	+	+	+	+
地奥司明	*	*	-	*	*	*
马栗种子提取物	+	*	*	+	+	*
香豆素	*	*	*	+	*	*
羟苯磺酸钙	+	-	+	+	+	+

注: +表示改善; -表示无数据; \*表示无作用

柑橘黄酮片可增强交感神经介导的静脉收缩力和钙敏感性、减少白细胞黏附和迁移、抑制促炎因子的生成、减轻静脉瓣膜恶化和反流、降低内皮细胞活性、减少毛细血管渗漏<sup>[1]</sup>

3.2 地奥司明

地奥司明可抑制白细胞活化、减少炎症介质的释放、抑制前列腺素和自由基合成、减少缓激肽介导的微血管渗出、缓解炎性疼痛及肿胀,并可提高静脉张力、降低毛细血管通透性及提高淋巴回流量,具有独特的静脉抗炎作用,能抑制白细胞和血管内皮细胞的相互作用,改善静脉溃疡,延缓疾病进程<sup>[12]</sup>。

3.3 马栗种子提取物

马栗种子提取物的有效成份为七叶皂苷,具有抑制弹性蛋白酶和透明质酸酶的活性,这2种酶参与蛋白多糖的降解(分解复杂蛋白分子的过程)。白细胞在慢性静脉功能不全(chronic venous insufficiency, CVI)患肢中的积聚以及随后弹性蛋白酶和透明质酸酶的激活和释放被认为是CVI的重要发病机制。马栗种子提取物通过阻止白细胞活化发挥作用,对CVI患者的安全性和有效性已得到证实<sup>[13]</sup>。

3.4 香豆素

香豆素可降低毛细血管通透性,促进血液循环及增加血液流量,促进淋巴回流,有效减轻水肿<sup>[6]</sup>。香豆素有抗炎作用,但由于具有提高血浆抗凝血酶水平的能力,因此在某些症状(如淋巴水肿)改善中的作用有限<sup>[12]</sup>。

3.5 羟苯磺酸钙

羟苯磺酸钙是一种具有血管保护和抗血栓作用的合成药物,它可改善或维持血管内皮功能,降低毛细血管高通透性,抑制血小板聚集,并降低血液黏度。研究还表明,羟苯磺酸钙在体外可以抑制微粒体前列

腺素的合成,减轻下肢水肿,改善CVD症状<sup>[10]</sup>。

4 不同静脉活性药物治疗慢性静脉疾病的临床获益及安全性

4.1 柑橘黄酮

4.1.1 柑橘黄酮多成分协同作用,抗炎效果更优  
一项动物实验为评估比较柑橘黄酮的组成成分(地奥司明、香叶木素、橙皮苷、里那苷、异夜漆树苷)与单一地奥司明的抗渗漏、抗水肿疗效,分别使用柑橘黄酮、地奥司明或柑橘黄酮的各组成成分,按剂量10或30 mg/kg对仓鼠进行治疗,并对局部缺血/再灌注诱发的仓鼠面颊渗漏位点进行计数。结果显示,柑橘黄酮抗渗漏效果显著优于单一成分的地奥司明,在10和30 mg/kg的剂量下,橙皮苷降低渗漏位点数分别达17%±3%和44%±1%;里那苷分别降低19%±1%和46%±2%;异夜漆树苷分别降低30%±1%和44%±1%(所有数值对比均 $P<0.01$ )<sup>[14]</sup>。而且,与非微粒化地奥司明相比,微粒化后吸收率增加1倍,临床获益更高<sup>[15]</sup>。

4.1.2 柑橘黄酮可显著改善慢性静脉疾病相关症状  
一项前瞻性、观察性VAP(VEIN Act Program)研究,共纳入7987例C0~C6不同等级的CVD患者( $n=7987$ ),医生根据患者临床情况对其进行保守治疗,旨在评估保守治疗的有效性、依从性和满意度,中位随访时间为80 d<sup>[16]</sup>。结果显示,在所有VAD患者中,常见的腿部症状获得显著改善,不同症状患者的数目相较基线均显著减少,腿部沉重、腿部疼痛、腿部水肿和腿部抽筋的患者比例分别减少了42%、47%、48%和57%。在单用柑橘黄酮的患者中,与基线相比,腿部沉重、腿部疼痛、腿部水肿和腿部抽筋的患者比例分别减少了42%、46%、47%和58%( $P<0.01$ )<sup>[16]</sup>。一



项随机、双盲、多中心研究共纳入90例病情稳定1年的慢性下肢静脉功能不全患者,随机分为地奥司明组和柑橘黄酮组,两组共治疗2个月,旨在评估柑橘黄酮对于慢性静脉疾病的临床疗效。结果显示,治疗2个月后,地奥司明组和柑橘黄酮组的皮肤发红、紫绀、下肢疼痛、灼热感、感觉异常、沉重感症状均得到有效改善,虽然柑橘黄酮组的症状改善患者比例略高( $P<0.05$ )<sup>[17]</sup>。

**4.1.3 基于柑橘黄酮的保守治疗可显著改善患者的水肿症状** VAP-C3研究是一项前瞻性、单臂、多中心、观察性研究,共纳入俄罗斯708例CEAP C3级的成年CVD患者( $n=708$ ),在有/无手术干预的情况下接受加压治疗和(或)静脉活性药物治疗,随访48周,中位随访时间为(2.5±0.5)个月,每例患者随访5次: $V_0$ (基线)、 $V_1$ (第14天)、 $V_2$ (第30天)、 $V_3$ (第60天)和 $V_4$ (第90天),主要疗效终点为CVD主要症状(下肢沉重、下肢疼痛、下肢肿胀感)的严重程度变化(通过VAS评分进行评估)、踝关节容积变化(通过通盘模型法进行评估)和生活质量变化(通过14项慢性静脉疾病生活质量问卷CIVIQ-14评分进行评估),旨在评估基于柑橘黄酮的保守治疗用于慢性静脉水肿(CVE)患者的有效性。结果显示,在治疗第90天时,柑橘黄酮组、柑橘黄酮+加压治疗组、柑橘黄酮+加压治疗+局部治疗组、柑橘黄酮+加压治疗+局部治疗+手术治疗组和柑橘黄酮+加压治疗+手术治疗的踝关节容积均显著减少,各组的踝关节容积降幅分别是0.19、0.23、0.19、0.29和0.22 L,且不同治疗组中CIVIQ-14总评分均显著降低( $P<0.001$ )<sup>[18]</sup>。

一项关于静脉活性药物缓解踝部水肿的荟萃分析,共纳入10项随机对照研究和1010例下肢静脉水肿患者,旨在评估不同静脉活性药物在改善水肿症状方面的疗效。结果显示,柑橘黄酮治疗使踝围减少8 mm<sup>[19]</sup>。2020考克兰荟萃分析纳入56项RCT、共7690例患者( $n=7690$ ),其中11项研究有关柑橘黄酮,10项研究有关羟苯磺酸钙,旨在评估药物在静脉功能不全患者中的疗效。结果显示,柑橘黄酮具有改善下肢水肿、踝围、营养障碍、疼痛、抽筋、沉重和肿胀的作用<sup>[20]</sup>。

一项随机对照研究共纳入136例C2~C5级CVD患者,随机给予柑橘黄酮,氨基萘醌(aminaph-

thone),香豆素+曲克芦丁,或安慰剂治疗共30 d。结果显示,柑橘黄酮组的肢体体积减少≥100 mL;与基线相比,柑橘黄酮使生活质量评分下降11.9分( $P=0.028$ ),而香豆素使生活质量评分下降10.3分,两组差异无统计学意义( $P=0.122$ )<sup>[21]</sup>。

**4.1.4 柑橘黄酮可促进下肢静脉溃疡的愈合** 一项纳入5项前瞻性RCT研究的荟萃分析评估了柑橘黄酮对腿部溃疡愈合的影响,该荟萃分析共纳入了723例静脉溃疡的患者,主要终点是第6个月时溃疡的完全愈合。结果显示,在第6个月时,柑橘黄酮辅助治疗的患者溃疡愈合率比仅传统治疗的患者高32%( $RR=32\%$ ;95%CI:3%~70%)。从第2个月开始就存在此种差异( $RR=44\%$ ;95%CI:7%~94%),并且治愈时间显著缩短(16周比21周; $P=0.0034$ )。柑橘黄酮主要对面积为5~10 cm<sup>2</sup>的溃疡患者带来获益( $RR=40\%$ ;95%CI:6%~87%),以及患病持续时间为6~12个月的患者带来获益( $RR=44\%$ ;95%CI:6%~97%)<sup>[22]</sup>。

**4.1.5 柑橘黄酮可显著改善术后出血,改善患者术后体验** DEFANCE研究共纳入245例行大隐静脉剥离术的静脉曲张疾病患者,分为柑橘黄酮组( $n=200$ )和对照组( $n=45$ ),其中柑橘黄酮组分别于术前30 d和术后给予柑橘黄酮1000 mg/d,治疗2周,对照组不给予柑橘黄酮,比较两组患者术后疼痛强度、术后血肿大小和生活质量评分的改善<sup>[23]</sup>。存在静脉返流的静脉曲张患者行大隐静脉剥离术,柑橘黄酮组分别于术前30 d、术后14 d给予柑橘黄酮,手术后的第7、14和30天发现两组患者皮下出血面积差异有统计学意义,柑橘黄酮组皮下出血面积显著减少<sup>[24]</sup>。

另一项DECISION研究,共纳入230例接受下肢静脉曲张静脉腔内治疗的C2~C4级CVD患者( $n=230$ ),分为柑橘黄酮组( $n=126$ )和对照组( $n=104$ )。柑橘黄酮组在治疗前2周和治疗后4周分别给予柑橘黄酮1000 mg/d,治疗2周,对照组接受标准加压治疗。采用静脉临床严重程度评分(VCSS)评估术后结局,采用CIVIQ-14评估患者术前和术后的生活质量。结果显示,柑橘黄酮治疗2周快速缓解CVD患者的术后疼痛症状,显著减小CVD患者的术后出血面积,快速改善CVD患者的术后结局<sup>[25]</sup>。

近期发表的一项随机对照研究评估了黄酮类化

合物在改善静脉热消融术(EVTA)术后症状中的作用,研究共纳入120例接受大隐静脉与静脉切除术相关的静脉热消融术患者,随机分为柑橘黄酮500 mg组( $n=60$ )与未接受柑橘黄酮治疗的对照组( $n=60$ ),在术前7 d和术后30 d内口服柑橘黄酮500 mg,每天2次。结果显示:柑橘黄酮组的患者在术后第7天( $P<0.01$ )和术后第30天( $P<0.01$ )显著性改善了VAS疼痛评分,CIVIQ疼痛评分在术后第7天获得显著改善( $P=0.008$ ),术后第30天时也显示出更好的预后( $P=0.017$ )。两组患者在术后第7天和第30天时对VAS疼痛评分( $P=0.047$ ),CIVIQ-20生活质量评分( $P=0.009$ )与VCSS评分( $P=0.008$ )均有显著改善<sup>[26]</sup>。

**4.1.6 柑橘黄酮的安全性** 一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究共纳入592例症状性CVD患者,随机分为柑橘黄酮500 mg组( $n=296$ )和安慰剂组( $n=296$ ),每天给药1次,持续4个月,通过患者自发报告的不良事件评估治疗药物的安全性。结果显示,与安慰剂相比,柑橘黄酮治疗4个月后有有效改善患者症状和生活质量的同时,耐受性良好<sup>[27]</sup>。2020考克兰荟萃分析显示,与安慰剂相比,柑橘黄酮未增加不良事件发生率<sup>[28]</sup>。

## 4.2 地奥司明

来自中南大学湘雅医院血管外科的一项多中心、前瞻性、随机对照研究评估了地奥司明治疗不同CEAP分级的下肢慢性静脉疾病的有效性以及安全性<sup>[28]</sup>。研究选择240例CEAP分级C0~C3未行手术的下肢CVD反流性病变患者与240例CEAP分级C4~C6行大隐静脉剥离术后的下肢CVD反流性病变患者,分别随机分为研究组(口服地奥司明+弹力袜加压)与对照组(单纯弹力袜加压),评估患者研究前后下肢腿围与其他主观症状等疗效和安全性。结果显示:在未行手术的C0~C3 CVD患者中,研究组在治疗12、24周患肢的脚踝周径减小程度明显大于对照组(均 $P<0.05$ );且研究组24周的沉重感以及腿部肿胀感缓解显著优于对照组(均 $P<0.05$ )。经手术治疗的C4~C6 CVD患者中,研究组小腿周径减小程度在12、24周均明显大于对照组(均 $P<0.05$ );研究组治疗24周的沉重感以及腿部肿胀感缓解优于对照组(均 $P<0.05$ )<sup>[28]</sup>。

## 4.3 马栗种子提取物(七叶皂苷类)

Cochrane系统综述共纳入10项随机对照研究,比较单药马栗种子提取物与安慰剂或其他疗法相比,在改善CVI患者腿部疼痛、瘙痒、肿胀、腿部体积和周长等症状方面的获益。7项研究评估了腿痛,其中6项研究显示马栗种子提取物组的腿部疼痛明显减轻;另1项研究报告了统计学意义上的显著改善。6项研究( $n=502$ )评估了腿的周长,结果显示,马栗种子提取物组的腿部周长为32.1 mm(95%CI: 13.49~50.72),与安慰剂相比更优。1项研究显示,马栗种子提取物可能与加压治疗一样有效,不良事件更加少见<sup>[13]</sup>。

## 4.4 香豆素类(草木犀流浸液片)

一项随机、双盲、安慰剂对照研究评估了以香豆素为基础的治疗方案在下肢慢性静脉功能不全患者中的疗效<sup>[29]</sup>。该项研究共纳入231例下肢慢性静脉功能不全患者,在弹力袜基础上随机给予香豆素+曲克芦丁联合方案或安慰剂治疗,主要终点为小腿体积。结果显示,使用基于香豆素的治疗方案后,患者小腿体积并未改善,反而轻度增加( $6.5\pm12.1$ ) mL,而使用安慰剂的患者增加了( $36.7\pm12.2$ ) mL<sup>[29]</sup>。

## 4.5 羟苯磺酸钙

3项随机对照研究评估了在羟苯磺酸钙治疗4~8周后CVD患者的小腿体积,与服用安慰剂的患者相比,使用羟苯磺酸钙的患者腿部水肿显著减轻<sup>[30-32]</sup>。对这些临床结果的综合分析显示,羟苯磺酸钙治疗与腿部水肿的客观测量以及腿部疼痛、不安腿和腿部肿胀的主观症状的显著改善相关<sup>[33]</sup>。在1项共纳入500多例CVD患者的随机对照研究中,与安慰剂相比,羟苯磺酸钙治疗3个月在腿部水肿、CVD症状或生活质量方面未获得显著改善<sup>[34]</sup>。

## 5 不同静脉活性药物在欧洲静脉论坛指南的地位

与马栗种子提取物、羟苯磺酸钙相比,柑橘黄酮柑橘黄酮在改善CVD的症状,体征和生活质量中的A/B级证据最多。对于柑橘黄酮,强推荐用于治疗疼痛、肿胀、功能不适、抽筋、腿部发红、皮肤变化、水肿和生活质量,弱推荐用于感觉异常和灼伤;对于马

表2 不同静脉活性药物改善慢性静脉疾病相关症状的指南推荐情况

药物	疼痛	沉重	肿胀感	功能性不适	皮肤变化	生活质量	抽筋	灼热感	感觉异常	腿部发红	瘙痒	脚踝围	足部或腿部体积
柑橘黄酮	A	A	A	A	A	A	B	B/C	B/C	B	-	B	-
马栗种子提取物	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	A	A
羟苯磺酸钙	B	A	-	B	-	-	-	B	-	-	-	-	A

注:-表示未提及

表3 静脉活性药物的使用推荐强度、证据质量与等级

适应证	使用推荐强度	证据质量	证据等级
纯化微粒化黄酮成分	强	中	1B
非微粒化地奥司明或合成地奥司明	弱	低	2C
羟苯磺酸钙	弱	中	2B
马栗种子提取物	弱	中	2B
促进原发性静脉溃疡愈合(C6)、作为压迫疗法和局部治疗的辅助用药			
纯化微粒化黄酮成分	强	中	1B

注:CVD表示慢性静脉疾病

栗种子提取物,强推荐用于治疗疼痛、瘙痒和水肿。详见表2<sup>[33]</sup>。柑橘黄酮可有效改善疼痛、沉重、肿胀等相关症状(1A);有效改善患者CVD早期(C0s)的症状(1B);有效改善患者下肢静脉溃疡(C6s)的症状(1B);作为压迫和局部治疗的辅助手段,促进原发性静脉溃疡(C6)的愈合(1B)。减少CEAP临床分级在C0~C6者的CVD相关的症状或静脉性水肿的患者(CEAP临床分级为C3)方面,与其他静脉活性药物相比,柑橘黄酮的推荐处于最高等级<sup>[1]</sup>。详见表3。

综上,CVD是一种炎症进展性疾病,静脉活性药物对慢性静脉疾病带来显著的临床获益。其中柑橘黄酮片由于其独特的作用机制,在改善CVD症状方面与其他静脉活性药物相比,带来更显著的临床获益。此外,从指南地位上来看,柑橘黄酮(纯化微粒化黄酮成份柑橘黄酮)获得国际指南高级别推荐,且改善症状优于其他的静脉活性药物。

## 【参考文献】

- [1] Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence Part I [J]. Int Angiol, 2018, 37(3): 181-254.
- [2] 常光其, 陈翠菊, 陈忠, 等. 慢性下肢静脉疾病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2014, 6(3): 143-151.
- [3] Lee A J, Robertson L A, Boghossian S M, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general

population in the Edinburgh Vein Study [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2015, 3(1): 18-26.

- [4] 王深明. 中国静脉外科临床研究的现状与发展[C]. 中华医学会外科学分会, 第八届全国血管外科学术会议论文集, 沈阳, 2006.
- [5] Fedor L, Marc P, Mark M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(3): 342-352.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科学组, 中国医师协会血管外科医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会血管外科分会, 等. 中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(39): 3047-3061.
- [7] Joseph D R. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers [J]. Surg Clin North Am, 2018, 98(2): 337-347.
- [8] Albert A R. Management of chronic venous disease: the example of Daflon 500 mg [J]. Phlebology, 2009, 16(4): 321-330.
- [9] Perrin M, Geroulakos G. Pharmacological treatment of chronic venous disorders [J]. Phlebology, 2007, 14(1): 23-30.
- [10] Armando M, Joel S. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1669.
- [11] Radak D. The Significance of Pain in Chronic Venous Disease and its Medical Treatment [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2019, 17(3): 291-297.
- [12] Anna L, Lukasz G, Krzysztof G. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency [J]. Eur J Med Chem, 2019, 176: 68-91.
- [13] Max H P, Edzard E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 11(11): CD003230.
- [14] Paysant J, Sansilvestri-Morel P, Bouskela E, et al. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation [J]. Int An-



- giol, 2008, 27(1): 81–85.
- [15] Garner R C, Garner J V, Gregory S, et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C–diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting[J]. J Pharm Sci, 2002, 91(1):32–40.
- [16] Bogachev V, Jimenez Arribas J M, Baila S, et al. Management and evaluation of treatment adherence and effectiveness in chronic venous disorders: results of the international study VEIN Act Program [J]. Drugs & Therap Perspect, 2019, 35: 396–404.
- [17] Cospite M. Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE in venous insufficiency. Advantages of the new micronized form[J]. Int Angiol, 1989, 8(Suppl 4): S61–S65.
- [18] Fedor L. Advanced Stages of Chronic Venous Disease: Evolution of Surgical Techniques and Advantages of Associated Medical Treatment[J]. Adv Ther, 2020, 37(Suppl): S6–S12.
- [19] Allaert F A. Meta-analysis of the impact of the principal veno-active drugs agents on malleolar venous edema[J]. Int Angiol, 2012, 31(4): 310–315.
- [20] José Martínez-Zapata M, Robin W V, Simancas-Racines D, et al. Phlebtonics for venous insufficiency[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 11: CD003229.
- [21] Belczak S Q, Sincos I R, Campos W, et al. Veno-active drugs for chronic venous disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial [J]. Phlebology, 2014, 29(7): 454–460.
- [22] Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet A A. Venous leg ulcer: a Meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005, 30: 198–208.
- [23] Ottillinger B, Greeske K. Rational therapy of chronic venous insufficiency—chances and limits of the therapeutic use of horse-chestnut seeds extract [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2001, 1:5.
- [24] Pokrovsky A V, Saveljev B S, Kirienko A L, et al. Stripping of the great saphenous vein under micronized purified flavonoid fraction (MPFF) protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANCE) [J]. Phlebolympchol, 2008, 15(2): 45–51.
- [25] Bogachev V Y. Can Micronized Purified Flavonoid Fraction\* (MPFF) improve outcomes of lower extremity varicose vein endovenous treatment? First results from the DECISION study [J]. Phlebolympchol, 2013, 20(4): 181–187.
- [26] Christos S K, Konstantinos B, Petroula N, et al. Prospective comparative study evaluating the role of flavonoids after endovenous thermal ablation [J]. Phlebol, 2021, 268355521100 2331.
- [27] Rabe E, Agus G B, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial [J]. Int Angiol, 2015, 34(5): 428–436.
- [28] 黄建华,姚凯,郑翼德,等. 地奥司明治疗下肢慢性静脉疾病的多中心前瞻性临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(12): 1511–1516.
- [29] Vanscheidt W, Rabe E, Naser-Hijazi B, et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study[J]. Vasa, 2002, 31(3): 185–190.
- [30] Casley-Smith J R. A double-blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency[J]. Angiology, 1988, 39(10): 853–857.
- [31] Rabe E, Jaeger K A, Bulitta M, et al. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. Phlebology, 2011, 26(4): 162–168.
- [32] Widmer L, Biland L, Barras J P. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo controlled multicentre study[J]. Int Angiol, 1990, 9(2):105–110.
- [33] Andrew N, Stavros K, Niels B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence[J]. Int Angiol, 2020, 39(3): 175–240.
- [34] Martínez-Zapata M J, Moreno R M, Gich I, et al. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2008, 35(3): 358–365.

收稿日期:2021-06-19

本文编辑:杨昕