

## 慢性静脉疾病治疗药物临床研究进展

艾超, 唐婧, 安扬, 张维, 张雅鑫

清华大学附属北京清华长庚医院 清华大学临床医学院 药学部, 北京 102218

**【摘要】**慢性静脉疾病(CVD)是常见的血管疾病,由慢性炎症及血流紊乱的共同作用所致。目前的治疗药物包括静脉活性药物(VADs)及影响血液流动特性的药物,本文简要介绍了CVD的常用治疗药物及其安全性,并对其现有临床研究的局限性进行分析。

**【关键词】**慢性静脉疾病;静脉活性药物;安全性

**【中图分类号】**R972.4;;R543.6 **【文献标识码】**B **【文章编号】**1672-3384(2021)10-0012-05

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.003

### Clinical research progress of venoactive drugs in the treatment of chronic venous diseases

AI Chao, TANG Jing, AN Yang, ZHANG Wei, ZHANG Ya-xin

Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

**【Abstract】**Chronic venous disease (CVD) is a common vascular disease. Its pathological changes were caused by chronic inflammation and blood flow disorder. The current therapeutic drugs included intravenous active drugs (VADs) and drugs that affected blood flow characteristics. This paper briefly introduced the common therapeutic drugs for CVD and their safety, and analyzed the limitations of existing clinical research.

**【Key words】**chronic venous disease; venoactive drugs; safety

慢性静脉疾病(chronic venous disease, CVD)是一种常见的临床血管疾病,该疾病主要是由于静脉结构或功能异常致血液回流不良和静脉压力过大而导致的综合征,主要临床特征是下肢沉重、疲劳、疼痛、浮肿和静脉曲张,皮肤营养变化和静脉溃疡<sup>[1-2]</sup>。在我国,下肢静脉疾病的发生率为8.89%,这意味着有近1亿患者。在美国和欧洲,慢性静脉功能不全的年发生率为0.5%~3.0%<sup>[3-4]</sup>。CVD是一种与年龄相关的进行性炎症性疾病,是慢性炎症和血流紊乱的综合作用的结果<sup>[4-5]</sup>,慢性炎症在血管疾病中起着主要作用。下肢持续性静脉高压会增加毛细血管的压力,从而引起皮肤毛细血管损伤局部循环和组织摄取障碍,导致代谢产物蓄积、皮肤组织营养不良、下肢水肿和皮肤营养变化,并且最终形成溃疡。静脉高压还可以影响微循环,引起毛细血管床变形、内皮空间扩大、通

透性增加,从而引起皮肤损害。

2019年《中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南》中明确指出,有CVD症状和体征的患者都需要进行药物治疗<sup>[3]</sup>。药物治疗可改善患者的静脉功能,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<sup>[6-7]</sup>。用于慢性静脉疾病治疗的药物大致可分为两类:静脉活性药物(venoactive drugs, VADs)及影响血液流动特性的药物。VADs主要包括七叶皂苷类、黄酮类等;影响血液流动特性的药物包括纤维蛋白分解药物、前列腺素E<sub>1</sub>等。本文对慢性静脉疾病治疗药物的临床应用及研究进展进行综述。

### 1 静脉活性药物

大多数静脉活性药物可增加静脉张力,其机制与抑制去甲肾上腺素途径相关<sup>[8]</sup>。此外,该类药物还具

\*第一作者:艾超, E-mail: aichao@btch.edu.cn

有降低过高的毛细血管通透性、改善淋巴回流、降低血液黏度和抗炎的作用<sup>[9]</sup>。静脉活性药物包括多种天然药物和合成药物,用药疗程至少3~6个月。这些药物的评估试验多为小型,但显示可有效缓解静脉性水肿、肢体沉重和疼痛等相关症状。

### 1.1 七叶皂苷类

七叶皂苷类临床常用的代表性药物为马栗种子提取物(horse chestnut extract, HCE),通过刺激可诱导静脉收缩的F系列前列腺素(如前列腺素 $F_{2\alpha}$ )释放,降低血管壁对低分子量蛋白质、水和电解质的通透性<sup>[10]</sup>。具有使毛细血管渗透性降低,活化静脉瓣膜,增加静脉张力,促进静脉血液回流,清除自由基等作用<sup>[11-12]</sup>。数项对照试验以及至少2项Meta分析认为与安慰剂相比,马栗种子提取物可改善慢性静脉功能不全相关的症状<sup>[13]</sup>。一项研究表明,服用马栗种子提取物后,下肢深静脉血栓后遗症患者患肢肿胀、疼痛、色素沉着、溃疡等临床症状各项评分均下降,尤其以用药30、60 d后症状改善更为明显。随着服药时间延长,有效率明显上升,症状控制率几乎达到100%。

### 1.2 黄酮类

黄酮类化合物包括曲克芦丁(hydroxyethyl rutin, HR)、地奥司明和海曲司明、黄酮双乙酸钠、葡萄籽提取物,以及这些成分的不同复方组合。曲克芦丁是半合成黄酮类化合物,主要作用于微脉管系统的内皮以降低通透性<sup>[15]</sup>。曲克芦丁的耐受性良好,可有效缩小小腿体积、减轻水肿,缓解慢性静脉功能不全的相关症状<sup>[16]</sup>。现有资料显示,患者可良好地耐受曲克芦丁至少12个月<sup>[17]</sup>。一篇Meta分析纳入了15项随机对照安慰剂试验,共计1900余例患者,分析了曲克芦丁治疗慢性静脉功能不全相关症状的疗效。曲克芦丁组的反应(症状消失)显著好于安慰剂组,包括疼痛(38%比27%)、痛性痉挛(38%比26%)、双腿疲劳(34%比22%)、肿胀(49%比35%)和腿不安综合征(50%比6%)<sup>[18]</sup>。

有研究发现,75%的患者对曲克芦丁治疗有积极反应,这一结果优于马栗种子提取物<sup>[12]</sup>。另一项研究发现,加压袜联合曲克芦丁对减小腿体积的效果优于加压袜联合安慰剂,与马栗种子提取物相似,停用曲克芦丁后6周仍可观察到治疗效果<sup>[19]</sup>。

纯化微粒化黄酮成分(micronized purified flavo-

noid fraction, MPFF)是90%地奥司明和10%以橙皮苷形式表示黄酮类成分的混合物,包含橙皮苷、里那苷、异野漆树苷和香叶木素。这5种黄酮类物质被微粒化以增强吸收,MPFF吸收率是非微粒化黄酮的2倍<sup>[20]</sup>。

一篇纳入了5项试验的Meta分析显示,与安慰剂相比,MPFF可显著减少腿部疼痛、沉重感、痛性痉挛和感觉异常等症状;也可以减小踝围和腿部发红,以及改善皮肤改变和患者生存质量<sup>[21]</sup>。在最新的网络Meta评价中,评估了MPFF对静脉性溃疡愈合的疗效<sup>[22]</sup>。患者被分至常规治疗组(加压疗法和局部溃疡处理)或常规治疗联合MPFF(每日500~1000 mg)治疗组,6个月时联合MPFF组的总体溃疡愈合率显著提高(61.3%比47.6%),愈合所需时间更短(16周比21周),与其他静脉活性药物相比,MPFF可能更大程度地减轻下肢水肿。一篇纳入10项试验的Meta分析显示,使用MPFF的患者平均踝围减少了0.8 cm,而单用曲克芦丁和地奥司明的患者则分别减少了0.58和0.20 cm<sup>[23]</sup>。

### 1.3 香豆素类药物

香豆素类药物可降低毛细血管通透性,改善血液循环,增加血流量,促进淋巴回流,有效减轻水肿<sup>[3]</sup>。香豆素来源于草木犀植物提取物。香豆素类的代表药物是草木犀流浸液片(商品名:消脱止-M)<sup>[3]</sup>。

## 2 影响血液流变特性的药物

### 2.1 纤维蛋白分解药物

该类药物可以使局部血液循环得到改善,皮肤损害得到逆转,对脂性硬皮病的炎症反应和组织硬化具有较好的疗效,代表药物有司坦唑醇、舒洛地特、去纤苷。

司坦唑醇是一种能够促进蛋白质合成的类固醇类激素,具有纤维溶解的作用,可以增加血管内纤维蛋白活性。数项随机对照试验发现,司坦唑醇可改善脂性硬皮病的症状,使皮肤厚度降低,加快溃疡愈合速度<sup>[24]</sup>。

舒洛地特具有抗血栓活性和激活纤溶酶原活性以及其他药理作用。一篇纳入3项试验的Meta分析显示,与单纯局部治疗(伤口护理和加压疗法)相比,

辅以舒洛地特治疗可增加溃疡完全愈合的患者比例(49.4%比29.8%)<sup>[25]</sup>,一项大型试验纳入230例患者,发现舒洛地特最有可能愈合的溃疡特征为不足10 cm<sup>2</sup>、发生时间相对不长(至多12个月)<sup>[26]</sup>。

去纤苷是一种具有抗血栓及促纤溶特性的脱氧核糖核酸衍生物。针对浅静脉血栓形成和深静脉血栓形成的研究较多。一项试验纳入969例妇科盆腔术后患者观察组使用去纤苷或肝素治疗,对照组为不采用预防性用药预防妇科盆腔术后下肢深静脉血栓形成的患者,分析结果显示药物可有效预防妇科盆腔术后下肢深静脉血栓形成;去纤苷与肝素钙对比研究的3篇,纳入患者313例,预防下肢深静脉血栓形成差异无统计学意义<sup>[27]</sup>。

## 2.2 前列环素类似物

伊洛前列素是前列环素的合成类似物,具有强效的血管舒张作用及抑制血小板聚集黏附的作用,增加红细胞的变形性,部分抑制中性粒细胞形成,减少白细胞黏附和毛细血管通透性,修复受损的内皮细胞<sup>[28]</sup>。适用于脂肪皮肤硬化症、郁积性皮炎和静脉淤积性溃疡。一项随机试验发现,静脉输注3周的伊洛前列素较生理盐水,提高了溃疡治愈率及下肢溃疡的缓解率(观察至第150天时,100%比84%)<sup>[29]</sup>。

## 2.3 己酮可可碱

己酮可可碱为非特异性磷酸二酯酶抑制剂,具有改善微循环的作用<sup>[30]</sup>。一篇Meta分析纳入了11项研究,发现与安慰剂或不治疗相比,己酮可可碱对溃疡全部或部分愈合更为有效( $RR=1.7, 95\%CI: 1.3 \sim 2.2$ )<sup>[31]</sup>。辅助加压疗法时,己酮可可碱更有效,当与加压疗法联合使用时,己酮可可碱(每次800 mg,每日3次)比安慰剂或不治疗更为有效<sup>[32]</sup>。

## 2.4 阿司匹林

早期阿司匹林被推荐用于促进静脉性溃疡愈合、减少愈合所需时间以及缩小溃疡面积,经济且可及性好。随机试验和系统评价不支持较早期的研究<sup>[33-34]</sup>。因此,现有证据不支持阿司匹林用于改善静脉性溃疡。

## 2.5 中药

《中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南》指出,软坚散结和活血化瘀中药对慢性静脉疾病患者的皮肤损害有较好的治疗效果<sup>[35]</sup>。

## 3 慢性静脉疾病治疗药物的安全性

七叶皂苷类药物的不良反应通常很轻微,且不常见<sup>[36]</sup>。一项Meta分析结果显示,应用马栗种子提取物对疼痛、水肿和腿部疲劳有显著疗效,且无严重不良事件报道,少数患者可能出现皮肤发痒、恶心或胃肠不适现象<sup>[37]</sup>。儿童及妊娠期妇女用药尚不明确。

黄酮类药物的不良反应发生率较低,安全性良好<sup>[38]</sup>。相关研究表明,曲克芦丁在妊娠期使用也是安全的<sup>[39]</sup>。一项随机双盲对照试验结果表明,曲克芦丁可以有效治疗老年患者慢性静脉疾病相关症状且耐受性良好<sup>[40]</sup>。黄酮类中的MPFF常见的不良反应包括胃肠道反应和神经系统症状<sup>[41]</sup>,但是该类物质在妊娠期和哺乳期的安全性尚不明确,尽管有动物实验支持,但缺乏有关人类妊娠期与哺乳期不良反应数据报道<sup>[42]</sup>。一项随机对照试验表明,70岁以上老年并伴有慢性疾病(高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、神经/精神疾病或酗酒)患者使用MPFF治疗,经统计分析,不良反应发生率试验组与对照组相比没有显著差异,并且与其他治疗药物并未发生相互作用<sup>[43]</sup>。伊洛前列素比较常见的不良反应包括咳嗽频率增加、神经系统反应、血管舒张等,严重不良反应包括急性肾功能损伤、支气管痉挛。一项回顾性分析结果显示,近半数的患者静脉输注伊洛前列素3 d出现急性肾功能损伤<sup>[44]</sup>。该药目前尚未批准18岁以下儿童及妊娠期妇女使用,但一项伊洛前列素用于治疗儿童肺动脉高压的研究结果表明,伊洛前列素是有效的,而且耐受性良好<sup>[45]</sup>。伊洛前列素可增强血管舒张药的抗高血压作用。因此当伊洛前列素与血管舒张药合并用药时应谨慎,可能需要调整药物剂量。此外伊洛前列素可抑制血小板功能,因此与口服抗凝药或抗血小板药并用时可能会增加患者的出血风险。活动性消化性溃疡、颅内出血、严重心律失常、由肺静脉闭塞性疾病引起的肺动脉高压等是伊洛前列素的禁忌证。因伊洛前列素具有血管扩张作用,低血压患者也应慎用;同时,作为血管舒张药物其可能会使肺静脉闭塞性疾病患者的心血管状态显著恶化。如果患者出现肺水肿体征,应考虑出现肺静脉闭塞性疾病的可能性,中止伊洛前列素的治疗<sup>[46]</sup>。



舒洛地特因不良反应轻微且耐受良好,且大出血发生率较低,已成为慢性静脉功能不全和预防复发性静脉血栓栓塞的潜在治疗选择。老年患者在药品安全性和有效性方面与其他成年患者间无差异,因此没有针对老年患者的特殊注意事项,用药时无需调整剂量。舒洛地特是肝素样分子,可增加肝素或其他抗凝剂的抗凝作用。

#### 4 慢性静脉疾病药物治疗进展

慢性静脉疾病呈现年龄相关性,随着患者年龄的增长其发病率逐渐增加。但目前仍无大规模随机对照研究证实静脉活性药物治疗慢性静脉疾病的效果,因此静脉活性药物的相关应用仍无高质量证据支持。美国静脉论坛指南强烈推荐采用MPFF或己酮可可碱联合压迫疗法治疗静脉性溃疡(溃疡面积 $5\sim 10\text{ cm}^2$ )<sup>[47]</sup>。马栗树籽提取物也可有效改善下肢慢性静脉疾病相关症状及下肢水肿,但与MPFF和芦丁相比,其相关研究证据的数量和质量较为逊色<sup>[48]</sup>。

有效改善慢性静脉疾病的症状并且尽量避免不良反应的发生是药物治疗的首要目标。虽然目前有很多关于静脉活性药物疗效的研究,但这些研究仍有很多不足之处,如研究规模较小、静脉疾病的症状之中水肿和疼痛的程度通常难以客观衡量。关于慢性静脉疾病药物治疗的确切机制、疗效、安全性等问题还需要大规模的前瞻性随机对照研究来进一步证实。慢性静脉疾病的治疗原则随着医学模式的不断进步而改进,需根据患者的经济承受能力、治疗舒适度及康复时间等综合考量,制定合理的治疗计划<sup>[49]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] Nicolaides A N, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence[J]. *Int Angiol*, 2008, 27(1): 1-59.
- [2] 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.
- [3] Bergan J J, Schmid-Schonbein G W, Smith P D, et al. Chronic venous disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(5):488-498.
- [4] Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease[J]. *Ann Vasc Surg*, 2018, 46:380-393.
- [5] Vasquez M A, Rabe E, McLafferty R B, et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(5):1387-1396.
- [6] Ramelet A A, Boisseau M R, Allegra C, et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2005, 33(4):309-319.
- [7] Perrin M, Ramelet A A. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 41:117.
- [8] Nicolaides A N, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence[J]. *Int Angiol*, 2008, 27:1-5.
- [9] Martinez-Zapata M J, Vernooij R W, Uriona Tuma S M, et al. Phlebotonics for venous insufficiency[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4):3229.
- [10] Pittler M H, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11(11): 3230.
- [11] 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.
- [12] Diehm C, Trampisch H J, Lange S, et al. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency[J]. *Lancet*, 347(8997):292-294.
- [13] 严郁,刘可欣,徐珽.曲克芦丁在慢性静脉功能不全疾病的临床进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(10):813-815.
- [14] 韩霖,孟路阳.马栗种子提取物(威利坦)治疗下肢深静脉血栓后遗症的疗效观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(21):1839-1841.
- [15] Ahmadi Z, Mohammadinejad R, Roomiani S, et al. Biological and therapeutic effects of troxerutin: molecular signaling pathways come into view[J]. *J Pharmacopuncture*, 2021, 24(1):1-13.
- [16] Casili G, Lanza M, Campolo M, et al. Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency[J]. *Vascular Pharmacology*, 2020, 137:106825.
- [17] Zamanian M, Bazmandegan G, Sureda A, et al. The protective roles and molecular mechanisms of troxerutin (vitamin P4) for treatment of chronic diseases: a mechanistic review[J]. *Current Neuropharmacology*, 2021, 19(1):97-110.
- [18] Bush R, Comerota A, Meissner M, et al. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: the role of Micronized Purified Flavanoid Fraction (MPFF)[J]. *Phlebology*, 2017, 32(Suppl):S3-S19.
- [19] Kakkos S K, Nicolaides A N. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and Meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials[J]. *Int Angiol*, 2018, 37(2):143-154.
- [20] Smith P C. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a Meta-analysis[J]. *Angiology*, 2005, 56(Suppl):S33.
- [21] 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.
- [22] Pompilio G, Nicolaides A, Kakkos S K, et al. Systematic literature review and network Meta-analysis of sulodexide and other drugs in chronic venous disease[J]. *Phlebology*, 2021, 36(9):695-709.
- [23] Wu B, Lu J, Yang M, et al. Sulodexide for treating venous leg ulcers [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2(6): 10694.
- [24] Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers [J]. *Thromb Haemost*, 2002, 87(6):947-952.
- [25] Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, et al. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug[J]. *Vascul Pharmacol*, 2013, 59(1/2):1-10.
- [26] Lindemann S, Gierer C, Darius H. Prostacyclin inhibits adhesion of polymorphonuclear leukocytes to human vascular endothelial cells due to adhesion molecule independent regulatory mechanisms [J]. *Basic Res Cardiol*, 2003, 98(1):8-15.
- [27] 敖梅红, 李隆玉. 药物预防妇科盆腔术后下肢深静脉血栓形成的Meta分析[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(2):205-209.
- [28] 郝嘉, 郭红. 己酮可可碱的药理特性和临床新用途[J]. *中国新药与临床杂志*, 2002, 21(3):183-186.
- [29] Jull A B, Arroll B, Parag V, et al. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12(12): 1733.
- [30] Falanga V, Fujitani R M, Diaz C, et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Wound Repair Regen*, 1999, 7(4):208-213.
- [31] Tilbrook H, Clark L, Cook L, et al. AVURT: aspirin versus placebo for the treatment of venous leg ulcers – a Phase II pilot randomised controlled trial [J]. *Health Technol Assess*, 2018, 22(55):1-138.
- [32] Helen T, Liz C, Laura C, et al. Aspirin versus placebo for the treatment of venous leg ulcers—a phase II, pilot, randomised trial (AVURT) [J]. *Trials*, 2019, 20(1):459.
- [33] Helen T, Liz C, Laura C, et al. Aspirin versus placebo for the treatment of venous leg ulcers—a phase II, pilot, randomised trial (AVURT)[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 459.
- [34] Evangelista M T, Casintahan M F, Villafuerte L L. Simvastatin as a novel therapeutic agent for venous ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(5): 1151-1157.
- [34] Siebert U, Brach M, Sroczynski G, et al. Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. a Meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies [J]. *Int Angiol*, 2002, 21(4):305-315.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Lacroix I, Beau A B, Hurault-Delarue C, et al. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database[J]. *Phlebol*, 2016, 31(5):344-348.
- [38] 何国鑫, 陈华国, 邓青芳, 等. 黄酮类化合物抗肝损伤的作用机制研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(12):1583-1591.
- [39] Lyseng-Williamson K A, Caroline M P. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids[J]. *Drugs*, 2003, 63(1):71-100.
- [40] Pósfaí E, Bánhidý F, Czeizel A. Teratogenic effect of hydroxyethylrutoside, a flavonoid derivate drug—a population-based case-control study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(11):1093-1098.
- [41] Stořko I M, Iashkin M N, Tiurin V P, et al. Efficacy and safety of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in treatment of venous diseases in geriatric patients[J]. *Angiol Sosud Khir*, 2019, 25(1):88-91.
- [42] Bush R, Comerota A, Meissner M, et al. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: the role of micronized purified flavanoid fraction (MPFF) [J]. *Phlebology*, 2017, 32(Suppl):S3-S19.
- [43] Kulesa W, Becker E W, Berg P A. Recurrence of agranulocytosis after taking calcium dobesilate[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1992, 117(10):372-374.
- [44] Moreno-Galdó A, Torrent-Vernetta A, de Mir Messa I, et al. Use of inhaled iloprost in children with pulmonary hypertension[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(4):370-379.
- [45] Hoppensteadt D A, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide[J]. *Int Angiol*, 2014, 33(3): 229-235.
- [46] Rabe E, Berboth G, Pannier F. Epidemiology of chronic venous diseases[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2016, 166(9/10):260-263.
- [47] Smith C. Drug treatment of varicose veins, venous oedema, and ulcers [M]. 3rd ed. London: UK Hodder Arnold, 2009: 359-365.
- [48] 王深明, 姚陈. 下肢慢性静脉功能不全的药物治[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(12):1080-1082.
- [49] Maggioli A. Chronic venous disorders: pharmacological and clinical aspects of micronized purified flavonoid fraction [J]. *Phlebology*, 2016, 23(2):82-91.

收稿日期:2021-06-12 本文编辑:杨昕