



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.016
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(6):745-751.

· 文献综述 ·

下肢动脉硬化闭塞症支架内再狭窄的诊治现状及舒洛地特的应用前景

吉忠杰, 张天华, 姜维良

(哈尔滨医科大学附属第二医院 血管外科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要

下肢动脉腔内治疗是下肢动脉硬化闭塞症患者的常用治疗方法。球囊扩张加支架植入的治疗方式因其再狭窄 (ISR) 率较高, 而不能令人满意。ISR 严重影响支架术后患者的预后和生活质量, 发生 ISR 患者往往需要二次手术, 但由于费用高、远期通畅效果不佳、支架断裂等一系列问题, 预防 ISR 发生显得尤为重要。舒洛地特对全身血管系统具有广泛的生物学效应, 其抗炎、抗血栓、保护血管内皮等作用对防治 ISR 可能可起到重要作用。笔者就 ISR 目前诊治的现状与舒洛地特在 ISR 治疗的应用前景进行综述。

关键词

闭塞性动脉硬化; 下肢; 血管内操作; 移植物闭塞, 血管; 舒洛地特; 综述文献
中图分类号: R654.3

Prevention and treatment of in-stent restenosis of lower extremity arteriosclerosis obliterans: current status and application prospects of sulodexide

Ji Zhongjie, ZHANG Tianhua, JIANG Weiliang

(Department of Vascular Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract

Endovascular treatment of lower extremity arteries is a common treatment method for patients with arteriosclerosis obliterans of the lower extremities. The treatment of balloon dilation plus stent implantation is often unsatisfactory due to its high in-stent restenosis (ISR) rates. ISR seriously affects the prognosis and quality of life of the patients after operation. Patients with ISR usually need a second operation. However, due to a series of problems such as high cost, poor long-term patency rates, and stent fracture, the prevention of ISR is particularly important. Sulodexide has extensive biological effects on cardiovascular system, and its anti-inflammatory, anti-thrombotic, and vascular endothelial protection exerts important beneficial effects on prevention and treatment of ISR. The authors review the current status in diagnosis and treatment of ISR and the application prospects of sulodexide in treatment of ISR.

Key words

Arteriosclerosis Obliterans; Lower Extremity; Endovascular Procedures; Graft Occlusion, Vascular; Sulodexide; Review

CLC number: R654.3

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目 (320.6750.19095-5)。

收稿日期: 2020-03-13; 修订日期: 2020-05-20。

作者简介: 吉忠杰, 哈尔滨医科大学附属第二医院硕士研究生, 主要从事下肢动脉疾病介入治疗方面的研究。

通信作者: 姜维良, Email: q4892124274@qq.com

随着人们生活水平的提高及人口老龄化的加剧,我国的动脉硬化闭塞症患者数量不断增加。动脉硬化闭塞症的确切病因尚不清楚,有内膜损伤、脂质浸润、平滑肌细胞增生等学说对其进行解释^[1]。外周动脉疾病患者(peripheral arterial diseases, PAD)患者常表现为下肢发凉、麻木、间歇性跛行、静息痛、下肢坏疽等,严重者甚至需要截肢。PAD患者的手术方式已经从传统的开放性手术治疗(旁路血管重建术、血管转流术)转变为现在的腔内手术治疗。腔内手术相比于传统开放手术具有微创、并发症少、疗效确切、可重复性等优点^[2]。金属支架植入术作为腔内介入手术的一种,目前已广泛用于下肢动脉硬化闭塞症患者且取得不错效果,不仅能有效解决球囊扩张后的动脉弹性回缩,还能处理斑块旋切后的夹层问题。但是随着支架植入术的广泛应用,术后的支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的问题也随之而来,也是下肢动脉支架植入术后最常见的并发症,严重影响PAD患者的预后和生活质量。目前治疗ISR的技术主要有二次介入治疗、旁路搭桥术及药物治疗等,本文就ISR目前诊治的现状 & 舒洛地特在ISR治疗的应用前景进行综述。

1 ISR 的诊断及病因

ISR是指支架段及支架近远段5 mm范围内血管腔的丢失。这种管腔丢失主要是由细胞、细胞外基质和血栓内向生长导致。ISR的诊断非常明确,血管造影时在支架区内或支架近、远端相邻的管腔狭窄>50%。根据ISR的发生时间可分为:急性狭窄(术后7 d内)、亚急性狭窄(术后7 d~3个月内)、慢性狭窄(术后3个月后)^[3]。导致ISR的常见原因如下:术中放置支架过程中操作不当直接损伤血管内皮,内膜下胶原等物质促使凝血系统激活、血小板聚集、血栓形成导致急性ISR。此外,支架型号偏小、支架支撑力不足等都会加大ISR发生的概率。同时,支架植入术后支架导致动脉内膜损伤,纤维蛋白和血小板迅速填充支架柱体嵌入血管壁产生的裂缝中,血小板和其他细胞产生的各种生长因子在此处为细胞的增殖和迁移创造条件^[4-5],促使内膜增生,最终导致ISR。

2 目前 ISR 的治疗方法

2.1 腔内治疗

目前多采用腔内手术治疗ISR,包括球囊扩张术、再次支架植入术、减容技术等。(1)普通球囊扩张:经普通球囊血管成形术(plain old balloon angioplasty, POBA)是用于ISR的最早治疗方式之一。Tosaka等^[6]采用POBA治疗股腘动脉ISR患者,随访6个月通畅率为69%,12个月则下降至23%。Kinstner等^[7]研究发现,股腘动脉ISR患者采用POBA治疗术后1年通畅率仅为13.4%。由此可见,单纯POBA的远期通畅率堪忧。(2)金属裸支架再置入:一项大型随机试验^[8]比较了经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)球囊和金属裸支架(bare-metal stent, BMS)重复置入在ISR患者的治疗效果。发现短期内BMS的直接血管造影结果更优越、通畅率更好;然而,在6个月的随访期间,BMS的晚期管腔狭窄、闭塞发生率增加,与单纯的PTA球囊相似。还有研究^[9-10]发现,镍钛合金支架可以减少再狭窄,但即便如此,术后1年和3年的通畅率也仅为75%和66%。(3)药物涂层球囊:Liistro等^[11]发现,在DEBATE-ISR试验中,使用药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)治疗股浅动脉ISR,再狭窄复发率更低,随访1年时,DCB组的靶病变血运重建(target lesion reconstruction, TLR)发生率为13%,PTA组为31%。而对于严重的、长段的ISR病变,单纯的药物洗脱技术无法解决远期通畅率的问题,常常需要配合减容技术。(4)腔内减容:即通过物理方法,使移除新生内膜组织或新生动脉粥样硬化斑块成为可能,并逐渐成为一种新的治疗ISR的方法。主要分为准分子激光斑块消融术、斑块旋切术、经皮机械血栓清除装置,代表性的有Straub Rotarex血栓切除系统、Anglojet血栓抽吸系统等,此类装置可以去除血管内血栓、斑块以及增生的内膜组织,有效扩大管腔,从而达到减容的目的。但是减容过程造成的损伤可能会使内膜过度增生^[12]、而且远端发生栓塞的风险较高。Shammas等^[13]追踪结果显示,术后1年免于TLR率急剧下降至51.3%,之后的2~3年内免于TLR率呈缓慢下降趋势,术后5年免于TLR率逐渐降至37.5%。

目前临床上上述多种腔内手术方式都可用于解决ISR,但二次手术的高花费、远期通畅率无法得到保证等一系列问题给ISR患者带来很大麻烦。Kokkinidis等^[14]对比激光减容联合DCB或PTA的效果,结果显示激光减容联合DCB可获得更低的1年TLR和再闭塞率。因此,减容治疗联合DCB可能是目前针对下肢动脉硬化闭塞症最合理的治疗方案,但需更大样本的RCT研究结果来验证。

2.2 手术治疗

外科手术是指旁路移植术,主要针对长段的弥漫性病变、多次介入治疗效果不佳的ISR患者。可根据患者不同的病情和血管条件,选择不同的移植材料,包括自体大隐静脉、聚四氟乙烯人工血管以及复合移植术。旁路移植术要求吻合近端不能有狭窄、闭塞,远端也要求流出道良好。对于股浅动脉ISR,近端吻合口一般选择股总动脉,远端吻合口一般选择在腘动脉、膝下动脉等血流良好的位置。旁路移植术对患者基础状态要求高,而部分患者对移植术还存在感染的情况,限制了旁路手术的发展。

2.3 药物治疗

因此,对于PAD患者腔内支架植入术后规律口服一定药物预防ISR发生显得很重要。目前术后我们常规给予氯吡格雷和阿司匹林联合抗血小板治疗和预防ISR,但ISR的发生率仍然很高。阿司匹林能够阻滞血小板释放,起到抑制血小板聚集的作用,同时氯吡格雷为血小板抑制剂,能够对二磷酸腺苷进行选择性抑制,阻止其与血小板受体结合,进而降低二磷酸腺苷介导的糖蛋白GPIIb/IIIa复合物活性,强化血小板聚集作用,两者联合改善患者血凝状态。但作用机制单一,效果欠佳,且出血风险会增大^[15]。因此我们需要为PAD患者腔内支架术后寻找新的方法和药物来防治ISR。

西洛他唑是一种具有抗血小板作用的磷酸二酯酶抑制剂,具有舒张血管和抗细胞增殖等作用。西洛他唑可通过诱导一氧化氮和前列腺素₁₂释放舒张血管,可通过提高血管平滑肌细胞中的环磷酸腺苷水平,导致p53蛋白的增加,从而阻止了细胞周期的进展并导致细胞凋亡,达到抑制血管平滑肌细胞的增殖的效果^[16]。西洛他唑还可提高皮肤灌注压力增加了静息腿部的血流量,改善

患者的跛行距离。一组荟萃分析的结果表示支架术后使用西洛他唑的患者ISR发生率可降低大约45%,但是西洛他唑的头疼等副作用却影响患者的生活质量^[17]。

3 舒洛地特的特性及作用机制

舒洛地特,又称为伟素,是从猪十二指肠黏膜提取的天然糖胺聚糖,由80%的硫酸乙酰肝素与20%的硫酸皮肤素(dermatan sulfate, DS)组成。其成分中的硫酸乙酰肝素,又称为快速移动肝素(fast moving heparin, FMH),与肝素结构相似,由重复二糖结构单元构成,因此最初主要用来抗凝、抗血栓,后来发现舒洛地特对全身血管系统具有广泛的生物学效应,包括抗血栓、溶栓、抗炎、保护血管内皮细胞和血管调节作用^[18]。近年来发现舒洛地特对慢性静脉疾病^[19]、糖尿病、肾病^[20]都有不错疗效,目前对舒洛地特的其他药理作用仍在研究中。

3.1 抗凝、抗血栓以及溶栓作用

舒洛地特成分中的FMH通过与抗凝血酶III结合,DS通过抑制因子X发挥抗凝活性、并通过肝素辅助因子II抑制凝血酶,研究^[21-22]表明,FMH和DS可发挥协同抗凝作用,使小剂量的舒洛地特发挥与大剂量肝素相等的抗凝作用。FMH与肝素结构相似,具有相同的二糖单位,其与肝素相比,导致患者出血风险小、药物半衰期长、且具有口服生物利用度^[23]。血管内皮细胞顶膜表面覆有糖萼,糖萼主要由蛋白聚糖及其上面连接的糖胺聚糖构成,且糖胺聚糖是糖萼中含量最多的成分。糖萼具有多种作用,包括对内皮细胞的保护作用、调节血管壁的通透性、根据血流的作用力调节血管张力等。糖萼不仅可保证血液通畅流动,还可通过负电荷排斥反应减少白细胞、血小板等与内皮细胞的相互作用,因此糖萼的存在可以避免因血流状态变化导致血小板聚集、血栓形成。糖萼的功能依赖于它的完整性,舒洛地特中的FMH可以提供硫酸乙酰肝素来重建糖萼,维持糖萼的正常功能。舒洛地特不但可以防止血栓形成,而且可促进血栓的溶解,有试验结果^[24]表明,口服舒洛地特可通过纤溶作用降低血浆纤维蛋白原浓度。

3.2 降血脂、抗动脉粥样硬化作用

舒洛地特可促进机体脂蛋白脂酶的释放，从而降低血浆胆固醇、甘油三酯和极低密度脂蛋白等，降低血浆和血清黏度^[25-26]，减少血液中脂质向血管内膜的沉积，延缓动脉硬化闭塞的进展。

3.3 保护血管内皮细胞

舒洛地特是一种提取的天然糖胺聚糖，其本身带负电荷特性可加强内皮细胞对血小板等的排斥。其成分中的FMH可直接与内皮细胞结合，重建糖萼附于内皮细胞表面。首先糖萼可提供一个屏障，避免内皮细胞与脂质等危险因素接触，糖萼还可与超氧化物歧化酶等氧自由基结合来减少内皮细胞的氧化损伤^[27]。除此之外，舒洛地特还可保护和稳定成体内的纤维细胞生长因子，增强纤维细胞生长因子对各种细胞的促有丝分裂活性，并参与内皮细胞的修复和增殖^[28]。

3.4 抗炎作用

糖萼中的糖胺聚糖主要包括硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素、透明质酸等，其中以硫酸乙酰肝素分布最多，与内皮细胞上50%~90%的蛋白聚糖相连^[29-30]。机体中细胞的转移和浸润往往需要乙酰肝素酶的参与，炎症反应中的炎性细胞也同样如此。乙酰肝素酶可从硫酸肝素蛋白多糖中切割硫酸肝素链，这会损伤糖萼，糖萼的损伤会进一步促进炎症细胞的吸附和转移，舒洛地特中的FMH可以发挥乙酰肝素酶抑制剂的作用起到抗炎作用^[31]。除此之外，舒洛地特还可通过抑制肥大细胞脱颗粒、抑制活性氧的产生、抑制补体系统的激活等来发挥抗炎作用^[32]，进而抑制平滑肌细胞增殖和内膜增生。

3.5 抗蛋白酶水解作用

炎症反应中炎性细胞产生的活性氧、氮类物质不仅可以直接损伤糖萼，还可诱导基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMP）的产生^[33]。MMP可参与糖萼的脱落、白细胞的渗出、降解细胞外基质促进平滑肌细胞的转移等过程。舒洛地特可通过多种途径来抑制基质金属蛋白酶MMP对血管内皮的损害^[34]。

正因为舒洛地特的这些生物学特性，不仅在慢性静脉疾病的治疗得到明显效果，在治疗动脉粥样硬化的及并发症方面不断得到证实^[24, 35-36]。

4 舒洛地特在防治ISR的优势

随着舒洛地特在动脉粥样硬化方面的深入研究，它在下肢PAD的研究逐渐显现出来。早在1996年就已经有研究^[37]结果表明，舒洛地特的治疗可以延长无痛行走距离36%，这与纤维蛋白原、血浆黏度、甘油三酯的减少及高密度脂蛋白C的增加相关。而且Ross认为动脉粥样硬化就是一种炎性疾病^[38]，目前研究出来的与ISR有关的炎性因子主要包括内皮素1、C-反应蛋白、白细胞介素、选择素。它们有的促进血小板活化、聚集，有的引起血管平滑肌细胞的迁移和增殖，有的参与内膜的增殖及管腔的重构，贯穿于整个再狭窄的过程，舒洛地特的抗炎作用恰恰发挥了很好的抑制作用。下肢PAD患者支架植入术前及术后常规服用阿司匹林、氯吡格雷抗血小板药物预防ISR：氯吡格雷服用3~6个月，阿司匹林一般需要终身服用。两者都是通过抑制血小板的聚集来预防血栓形成，但其仅仅可解决支架处血栓的形成，并没有解决受损的内皮细胞及支架植入引发的慢性炎症反应导致的平滑肌细胞增殖、内膜增生等问题，进而出现ISR的可能性仍然很大。且阿司匹林和氯吡格雷两种药物都有一定局限性：阿司匹林属于非特异性环氧酶抑制剂，通过使环氧酶失活来抑制血栓烷A₂生成，后者是血小板聚集的强诱导剂，但服用阿司匹林会带来胃肠道出血、过敏反应、中枢神经系统症状等不良反应，患者的药物依从性较差。氯吡格雷一种噻吩吡啶前体药物，在肝脏细胞色素P450酶的代谢后才具有药物活性，细胞色素P450酶与CYP2C19基因相关，许多CYP2C19基因突变患者细胞色素P450酶活性差，常规剂量的氯吡格雷表现为抗血小板能力不足^[39]。

氯吡格雷和阿司匹林双抗血小板预防治疗后ISR的发生率仍很高，后来又出现了西洛他唑这种药物。但是统计发现由于水肿、头痛、腹泻等副作用，西洛他唑这种药物的停药率很高^[40]。因此我们需要寻找一种预防效果好、药物副作用小且患者服药依从性好的药物来取代它，而舒洛地特恰恰满足这一系列条件。

舒洛地特这种药物具有其他药物没有的联合优势，它可以在抗血栓形成的同时发挥降血脂、

抗动脉粥样硬化、保护血管内皮细胞、抗炎等作用。其抗血栓作用相比以往药物更强,且引起出血的风险也很小,又可以抑制内膜增生和平滑肌细胞的增殖,从理论上是可以做到预防和治疗ISR。

舒洛地特对ISR的防治作用在糖尿病的PAD中已经得到证实^[41],与标准抗血小板治疗相比,舒洛地特作为PTA的辅助治疗,能够延长血运重建产生的经皮氧分压的增加,在6个月的随访期内持久减轻缺血性疼痛、并改变心血管疾病风险谱,这是由于舒洛地特在动物模型和人类体内和体外在血管内皮功能和凝血中发挥的作用相吻合,这取决于细胞因子、生长因子和金属蛋白酶的调节。舒洛地特的成分与内皮细胞之间直接相互作用,对其发挥修复作用^[29, 42-44]。

已经有研究^[45]证实,舒洛地特治疗下肢PAD的效果,其对纤维蛋白原、血脂、血液流变学和纤溶系统的有益影响,并且强调与其他长期治疗PAD的药物之间没有相互作用,包括阿司匹林,这给舒洛地特治疗ISR带来更好的研究前景,希望其对预防ISR具体的疗效在下一步的临床试验中得到验证。

5 结 语

下肢动脉硬化闭塞症患者在行腔内支架植入术后,短期内效果是非常明显的,但支架作为异物引起内膜增生、平滑肌细胞增殖的潜在隐患必须引起早期重视。目前ISR的腔内治疗方式不断发展,但存在费用高、远期通畅率差等问题,因此我们需要寻找防治ISR的有效方法。对于预防ISR发生,除术中精细操作和选择合适直径、大小的支架外,还需要术后抗血小板、抗凝、抗增殖、抗炎等的病因性治疗,特别是术后抗凝越来越得到临床工作者的重视。2017年COMPASS研究^[46]显示,亚抗凝剂量利伐沙班联合阿司匹林能够为PAD患者带来更多获益,基于此研究基础,公布在ACC2020的VOYAGER PAD研究^[47]证实,PAD血运重建术后,患者亚抗凝剂量利伐沙班联合阿司匹林与单纯应用阿司匹林抗血小板治疗能否带来更多获益;而作为同样是X因子抑制剂的舒洛地特,不仅具有利伐沙班的抗凝作用,还具有对

纤维蛋白原、血脂、血液流变学和纤溶系统的多种有益影响,因此我们有理由相信舒洛地特对预防和治疗ISR有药理基础、实验基础、临床应用基础,具有较高的可行性。我们希望通过进一步的临床实践可以证实舒洛地特对预防ISR的有效性,给PAD腔内支架植入后的患者带来更满意的治疗效果。

参考文献

- [1] 陆信武, 蒋米尔. 临床血管外科学[M]. 北京: 科学出版社, 2018:235-238.
Lu XW, Jing ME. Clinical vascular surgery [M]. Beijing: Science Press, 2018:235-238.
- [2] 陈忠, 杨耀国. 下肢动脉硬化闭塞症腔内支架术后再狭窄治疗方法的选择[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(4):248-250. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2010.04.003.
Chen Z, Yang YG. The treatment choice of arteriosclerosis obliterans in-stent restenosis[J]. Chinese Journal of Surgery, 2010, 48(4):248-250. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2010.04.003.
- [3] Schillinger M, Minar E. Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation[J]. Vasc Health Risk Manag, 2005, 1(1):73-78. doi:10.2147/vhrm.1.1.73.58932.
- [4] Garcia-Guimaraes M, Antuña P, Maruri-Sanchez R, et al. Calcified neoatherosclerosis causing in-stent restenosis: prevalence, predictors, and implications[J]. Coron Artery Dis, 2019, 30(1):1-8. doi:10.1097/MCA.0000000000000669.
- [5] Luo H, Zhou C, Chi J, et al. The Role of Tauroursodeoxycholic Acid on Dedifferentiation of Vascular Smooth Muscle Cells by Modulation of Endoplasmic Reticulum Stress and as an Oral Drug Inhibiting In-Stent Restenosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(1):25-33. doi:10.1007/s10557-018-6844-4.
- [6] Tosaka A, Soga Y, Iida O, et al. Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(1):16-23. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.036.
- [7] Kinstner CM, Lammer J, Willfort-Ehringer A, et al. Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Standard Balloon Angioplasty in In-Stent Restenosis of the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Artery: 1-Year Results of the PACUBA Trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(13):1386-1392. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.012.
- [8] Alfonso F, Melgares R, Mainar V, et al. Therapeutic implications of in-stent restenosis located at the stent edge. Insights from the restenosis intra-stent balloon angioplasty versus elective stenting (RIBS) randomized trial[J]. Eur Heart J, 2004, 25(20):1829-1835. doi:10.1016/j.ehj.2004.07.019.

- [9] Schillinger M, Sabeti S, Dick P, et al. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting[J]. *Circulation*, 2007, 115(21):2745-2749. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688341.
- [10] Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial[J]. *J Endovasc Ther*, 2012, 19(1):1-9. doi:10.1583/11-3627.1.
- [11] Liistro F, Angioli P, Porto I, et al. Paclitaxel-eluting balloon vs. standard angioplasty to reduce recurrent restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: the DEBATE-ISR study[J]. *J Endovasc Ther*, 2014, 21(1):1-8. doi:10.1583/13-4420R.1.
- [12] Brodmann M, Rief P, Froehlich H, et al. Neointimal hyperplasia after silverhawk atherectomy versus percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in femoropopliteal stent reobstructions: a controlled, randomized pilot trial[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(1):69-74. doi:10.1007/s00270-012-0479-9.
- [13] Shammam NW, Shammam GA, Arikat L, et al. Five-Year Freedom From Target-Lesion Revascularization Using Excimer Laser Ablation Therapy in the Treatment of In-Stent Restenosis of Femoropopliteal Arteries[J]. *J Invasive Cardiol*, 2017, 29(6):207-208.
- [14] Kokkinidis DG, Hossain P, Jawaid O, et al. Laser Atherectomy Combined With Drug-Coated Balloon Angioplasty Is Associated With Improved 1-Year Outcomes for Treatment of Femoropopliteal In-Stent Restenosis[J]. *J Endovasc Ther*, 2018, 25(1):81-88. doi:10.1177/1526602817745668.
- [15] 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.
- [16] Morishita R. A scientific rationale for the CREST trial results: evidence for the mechanism of action of cilostazol in restenosis[J]. *Atheroscler Suppl*, 2005, 6(4):41-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.007.
- [17] Iftikhar O, Oliveros K, Tafur AJ, et al. Prevention of Femoropopliteal In-Stent Restenosis With Cilostazol: A Meta-Analysis[J]. *Angiology*, 2016, 67(6):549-555. doi:10.1177/0003319715604768.
- [18] Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(1):31-38. doi:10.1111/jth.14324.
- [19] Bignamini AA, Matuška J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3):1013-1033. doi:10.1007/s12325-020-01232-1.
- [20] Li R, Xing J, Mu X, et al. Sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy, a meta-analysis and literature review[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:6275-6283. doi:10.2147/DDDT.S87973.
- [21] Tollefsen DM. Vascular dermatan sulfate and heparin cofactor II[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2010, 93:351-372. doi:10.1016/S1877-1173(10)93015-9.
- [22] Cosmi B, Cini M, Legnani C, et al. Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sulfate explains the anticoagulant effect of sulodexide, a natural mixture of glycosaminoglycans[J]. *Thromb Res*, 2003, 109(5/6):333-339. doi:10.1016/s0049-3848(03)00246-9.
- [23] Silvestro L, Lanzarotti E, Marchi E, et al. Human pharmacokinetics of glycosaminoglycans using deuterium-labeled and unlabeled substances: evidence for oral absorption[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1994, 20(3):281-292. doi:10.1055/s-2007-1001914.
- [24] Ofofu FA. Pharmacological actions of sulodexide[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1998, 24(2):127-138. doi:10.1055/s-2007-995831.
- [25] Radhakrishnamurthy B, Sharma C, Bhandaru RR, et al. Studies of chemical and biologic properties of a fraction of sulodexide, a heparin-like glycosaminoglycan[J]. *Atherosclerosis*, 1986, 60(2):141-149. doi:10.1016/0021-9150(86)90006-7.
- [26] Crepaldi G, Fellin R, Calabrò A, et al. Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glycosaminoglycan. Current therapeutic effects and perspectives for clinical use[J]. *Atherosclerosis*, 1990, 81(3):233-243. doi:10.1016/0021-9150(90)90071-p.
- [27] Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization[J]. *Pflugers Arch*, 2007, 454(3):345-359. doi:10.1007/s00424-007-0212-8.
- [28] Tardieu M, Bourin MC, Desgranges P, et al. Mesoglycan and sulodexide act as stabilizers and protectors of fibroblast growth factors (FGFs)[J]. *Growth Factors*, 1994, 11(4):291-300. doi:10.3109/08977199409011002.
- [29] Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity[J]. *Transl Res*, 2009, 153(3):118-123. doi:10.1016/j.trsl.2008.12.007.
- [30] Gao L, Lipowsky HH. Composition of the endothelial glycocalyx and its relation to its thickness and diffusion of small solutes[J]. *Microvasc Res*, 2010, 80(3):394-401. doi:10.1016/j.mvr.2010.06.005.
- [31] Masola V, Onisto M, Zaza G, et al. A new mechanism of action

- of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-1 and prevents FGF-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 213. doi:10.1186/1479-5876-10-213.
- [32] 田志强, 姬胜利. 糖胺聚糖与炎症的关系[J]. *生命的化学*, 2005, 25(6):485-487. doi:10.3969/j.issn.1000-1336.2005.06.018.
- Tian ZQ, Ji SL. Relationship between Glycosaminoglycan and Inflammation[J]. *Chemistry of Life*, 2005, 25(6):485-487. doi:10.3969/j.issn.1000-1336.2005.06.018.
- [33] Becker BF, Chappell D, Bruegger D, et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2):300-310. doi:10.1093/cvr/cvq137.
- [34] Ligi D, Mosti G, Croce L, et al. Chronic venous disease - Part II: Proteolytic biomarkers in wound healing[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(10):1900-1908. doi:10.1016/j.bbdis.2016.07.011.
- [35] Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide[J]. *Med Res Rev*, 1998, 18(1):1-20. doi:10.1002/(sici)1098-1128(199801)18:1<1::aid-med1>3.0.co;2-4.
- [36] Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan[J]. *Cardiovasc Drug Re*, 2006, 24(3/4):214-226. doi:10.1111/j.1527-3466.2006.00214.x.
- [37] Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, et al. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease[J]. *J Int Med Res*, 1996, 24(5):389-406. doi:10.1177/030006059602400501.
- [38] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):115-126. doi:10.1056/NEJM199901143400207.
- [39] 欧阳洋, 康进, 刘光强, 等. 应用CYP2C19基因多态性检测优化下肢动脉硬化闭塞的抗血小板治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(12):1590-1594. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.12.013.
- Ouyang Y, Kang J, Liu GQ, et al. CYP2C19 gene polymorphism determination in optimizing antiplatelet therapy for patients with lower-extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(12):1590-1594. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.12.013.
- [40] Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication[J]. *Am J Med*, 2000, 109(7):523-530. doi:10.1016/s0002-9343(00)00569-6.
- [41] Piaggese A, Abbruzzese L, Mattaliano C, et al. Sulodexide as Adjunctive Therapy in Diabetic Foot Patients With Critical Limb Ischemia Treated With Percutaneous Transluminal Angioplasty[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(2):103-109. doi:10.1177/1534734614534442.
- [42] Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(4):CR222-226. doi:10.12659/msm.881719.
- [43] Fracasso A, Baggio B, Masiero M, et al. Effect of oral treatment with the glycosaminoglycan sulodexide on peritoneal transport in CAPD patients[J]. *Perit Dial Int*, 2003, 23(6):595-599.
- [44] Mannello F, Medda V, Ligi D, et al. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(3):354-365. doi:10.2174/1570161111311030010.
- [45] Lasierira-Cirujeda J, Coronel P, Aza M, et al. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease[J]. *J Blood Med*, 2010, 1:105-115. doi:10.2147/JBM.S10558.
- [46] 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.
- [47] Napoli N. VOYAGER PAD:Rivaroxaban Reduces Risk in Symptomatic PAD Post-Intervention: Results fill data gap, should inform guidelines, researchers say. ACC.20/WCC media center. March 28, 2020.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 吉忠杰, 张天华, 姜维良. 下肢动脉硬化闭塞症支架内再狭窄的诊治现状及舒洛地特的应用前景[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(6):745-751. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.016

Cite this article as: Ji ZJ, Zhang TH, Jiang WL. Prevention and treatment of in-stent restenosis of lower extremity arteriosclerosis obliterans: current status and application prospects of sulodexide[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(6):745-751. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.06.016