·综 述·

舒洛地特老药新用在治疗新型冠状病毒肺炎中的作用

吴朝阳[1]，李湛军[1]，董武军[2]*
（1. 中国食品药品检定研究院，北京 102629；2. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：舒洛地特（sulodexide）作为抗血栓药物有超过 50 年的临床用药历史。该文主要综述舒洛地特保护血管内皮、抗血栓和抗炎的作用机制及其临床应用，探讨舒洛地特在新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）治疗中的作用和理论依据，并对其用于 COVID-19 临床研究的初步结果作总结。舒洛地特已被国际血栓和止血学会纳入最新治疗 COVID-19 指南，由于其具有保护血管内皮、抗炎等独特药理作用和优势，故在抗击 COVID-19 中发挥重要作用。

关键词：舒洛地特；糖萼；血管内皮；抗炎；抗血栓；新型冠状病毒肺炎
中图分类号：R563.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）08-0865-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.016

The effect of old drug sulodexide in the treatment of corona virus disease 2019

WU Zhaoyang[1], LI Zhanjun[1], DONG Wujun[2]*
（*1.N ational Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629, China;*
2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China）

Abstract: Sulodexide has been used as an antithrombotic agent for more than 50 years. This article reviewed the mechanism of sulodexide in vascular endothelial protection, anti-thrombosis and anti-inflammation and its clinical application, discussed the role and theoretical basis of sulodexide in the treatment of corona virus disease 2019（COVID-19）, and summarized the preliminary results of clinical trials for COVID-19. Countermeasures were formulated according to the pathophysiological characteristics of covid-19 systemic inflammation and thrombosis. Sulodexide has been included in the latest guidelines for the treatment of COVID-19 by the International Society for Thrombosis and Hemostasis. Due to the unique pharmacological effects and advantages such as vascular endothelial protection and anti-inflammation, sulodexide will play an important role in combating with COVID-19.

Key words: sulodexide; glycocalyx; endothelial cells; anti inflammatory; antithrombotic; corona virus disease 2019

新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 -2（severe acute respiratory syndrome coronavirus-2，SARS-CoV-2）及其变异株引起的新发急性呼吸道传染病。大量临床证据表明，SARS-CoV-2 感染会引发广泛、严重的血管内皮功能紊乱，与导致 COVID-19 病情恶化和死亡重要原因之一的多器官功能障碍、广泛性炎症及血栓等密切相关[1—3]。因此，以血管内皮作为防治 COVID-19 的靶点，保护血管内皮屏障、抗炎及抗血栓药物有望发挥重要作用。

舒洛地特（sulodexide）是一种从猪黏膜中提取的高纯度天然糖胺聚糖（glycosaminoglycan，GAG），由意大利 Alfa Wassermann S.p.A.（现更名为 ALFA SIGMA S.p.A.）研发，最早于 1972 年获准在意大利上市，2003 年获准进口国内，剂型有注射剂和软胶囊剂，作为抗血栓药物有超过 50 年的临床用药历史。

收稿日期：2022-12-16
作者简介：吴朝阳，副主任药师，研究方向：药品质量控制。
通信作者：董武军，副研究员，研究方向：药物新型递送系统设计与研发和药品技术审评。

舒洛地特具有直接补充保护血管内皮糖萼、抗血栓以及抗炎等作用，且与肝素、低分子肝素等其他GAG相比，舒洛地特还具有可口服、生物利用度高、半衰期长、出血不良反应小，以及脂解和纤溶活性更高等优点。舒洛地特已被国际血栓与止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis，ISTH）纳入最新治疗COVID-19指南，推荐用于非住院患者抗血栓等治疗[4]。舒洛地特作为抗血栓老药，其具有保护血管内皮等独特药理作用和优势，在抗击COVID-19中发挥重要的作用。

1 药理作用及机制

1.1 保护血管内皮

血管内皮糖萼是一层厚约20 nm的淡蓝色荧光物质，是血管内皮细胞管腔膜侧覆盖着一种富含多糖的绒毛状细胞骨架结构，由内皮细胞膜核心蛋白与1条或多条糖胺聚糖链，通过共价键结合而成，覆盖所有血管壁的内皮形成屏障[5—8]。随着体内显微技术的发展，现技术已能测量糖萼尺寸[6]，对糖萼功能了解更加深入。在生理条件下，糖萼维持血管通透性，抑制细胞间黏附，调节微血管张力以及炎症反应，防止微血管血栓形成。当糖萼损伤即糖萼层变薄、脱落，造成微循环障碍，与动脉粥样硬化和糖尿病（diabetes mellitus）等一系列疾病的病理生理过程密切相关[9—14]。保护糖萼以及血管内皮已成为心血管等多种疾病的治疗靶点[15]。更多研究证实舒洛地特具有保护糖萼的特性[16—17]。一项2型糖尿病临床研究结果显示，与正常对照组相比，糖尿病患者的舌下和视网膜糖萼厚度均明显减小（$P < 0.05$）[17]，而使用舒洛地特一日200 mg治疗2个月后，舌下和视网膜糖萼厚度显著增加（$P < 0.05$），变薄的内皮糖萼恢复厚度[16]。舒洛地特是纯化的GAG，而GAG是糖萼的主要成分。舒洛地特含有硫酸乙酰肝素和硫酸皮肤素，口服后在消化道内分解为*N*-乙酰葡糖胺基（*N*-acetyl-glucosamine moieties），是GAG链前体，参与GAG合成，进而对内皮细胞糖萼发挥保护作用，故舒洛地特也被称为糖萼前体药物。

1.2 抗血栓作用

舒洛地特可抑制血小板聚集，具有抗凝、纤溶及抗血栓作用。舒洛地特含80%快速迁移肝素（fast moving heparin，FMH），与抗凝血酶Ⅲ结合，抑制活化凝血因子（actived coagulation factor，F）Xa、FIXa、FV Ⅲa、FVa以及F Ⅱa起到抗凝作用；含有的20%硫酸皮肤素（dermatan sulfate，DS）可与肝素辅因子Ⅱ（heparin cofactor Ⅱ，HC Ⅱ）结合，快速抑制凝血酶活性，FMH促进DS与HC Ⅱ的结合，二者协同增效[18—19]。体外试验显示，在等质量浓度下，舒洛地特具有比依诺肝素（enoxaparin）更强的抗凝和抑制血小板聚集作用[20]。溶栓活性在大鼠静脉血栓模型（腔静脉结扎）试验中得到证实，模型大鼠注射2 mg/kg舒洛地特后，血栓显著减小，2小时后减小70%，采集的血栓中可测到荧光素标记的舒洛地特，但随后消失，提示舒洛地特还可通过局部纤溶刺激促进血栓溶解[21]。舒洛地特的抗血栓活性已在多中心、双盲临床研究中得到证实，舒洛地特组一日用量500脂质单位（LRU）[22—23]，2年后舒洛地特组静脉血栓栓塞复发患者仅为安慰剂组的一半[22]。临床研究显示，舒洛地特较阿司匹林（aspirin）炎症刺激性小，抗栓更有优势[24]。舒洛地特已被广泛用于预防和治疗动静脉血栓、心血管疾病、慢性静脉疾病、慢性静脉机能不全、深静脉血栓（deep venous thrombosis）以及糖尿病肾病（diabetic nephropathy）等[25—27]。

1.3 抗炎作用

研究已证实舒洛地特可减少炎性细胞因子释放，调节炎症反应[28—29]。脂多糖刺激巨噬细胞后，白介素、肿瘤坏死因子-α、干扰素-β、趋化因子和集落刺激因子显著增加，而舒洛地特可使几乎所有的炎性细胞因子、趋化因子及集落刺激因子均呈剂量依赖性下降，起到免疫调节作用。动物试验表明，脓毒症（sepsis）时内皮细胞表面糖萼分解，导致死亡率高，糖萼是最先受损的部位，并由炎症细胞和介质促进，引发全身炎症反应综合征（systemic

inflammatory response syndrome)[30]。服用舒洛地特后糖萼修复加速，脓毒症小鼠血管通透性降低，小鼠存活率提高。临床研究也证明，脓毒症可导致肺损伤、肺泡微血管功能障碍以及诱发急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）；与健康对照组比，患者舌下血管内糖萼受损分解，微血管流量指数降低，微循环损伤[31—34]。糖萼也成为脓毒症治疗的潜在靶点，而舒洛地特注射液是脓毒症的急救用药。

2 舒洛地特治疗 COVID-19 的潜在作用

2.1 用于 COVID-19 治疗的理论依据

2.1.1 针对糖萼损伤内皮炎

COVID-19 是由 SARS-CoV-2 感染导致的高度传染性呼吸道疾病，其特点是弥漫性肺泡损伤、炎症浸润及内皮炎，提示血管内皮细胞糖萼损伤，导致肺部系统性凝血、阻塞性微血栓，诱发 ARDS，最终导致多器官功能障碍。将死于 COVID-19 患者的 7 例肺、死于 H1N1 甲型流感（influenza A）病毒感染诱发 ARDS 的 7 例肺及 10 个年龄匹配未感染病毒的对照肺进行形态学对比研究，采用免疫组化、显微计算机断层成像、扫描电镜以及基因表达等手段，COVID-19 患者的肺血管内皮细胞可观察到病毒颗粒、严重的内皮损伤以及内皮炎，伴有微血管病变血栓形成，其病变率是流感患者的 9 倍（$P < 0.001$）[35—36]。动物试验也进一步证明 SARS-CoV-2 引起内皮损伤[37]，造模后第 7 天模型小鼠体质量进行性减轻、死亡，解剖结果显示，小鼠肺部有严重的肺间质炎症、水肿、出血及血管周围炎症，是肺血管内皮炎，而非感染肺上皮细胞，并在毛细血管内皮细胞中检测到 SARS-CoV-2 病毒，内皮炎是 COVID-19 的发病机制之一。

2.1.2 针对 COVID-19 全身炎症和血栓形成的病理生理特征

COVID-19 最初被认为是一种可引起呼吸道感染的肺炎，重症时往往会延伸到呼吸系统之外，成为一种全身性多器官疾病，与两种机制密切相关，其一为免疫系统的细胞因子风暴造成的全身炎症反应，其二为弥漫性血管内凝血、血栓形成。首先 SARS-CoV-2 破坏血管内皮引发内皮炎，暴发“细胞因子风暴”，反之又进一步损伤血管内皮，增强炎症反应，导致凝血病和系统性血管炎、血栓，扰乱器官的正常血液供应，最终导致多器官衰竭。因此微血管内皮（糖萼）紊乱、炎症、高凝以及血栓是 COVID-19 的病理生理学特征[38—42]，糖萼已成为 COVID-19 的治疗靶点[41,43—46]。舒洛地特作用于糖萼靶点，具有抗炎、抗血栓和免疫调节作用，可代替低分子肝素[47]，预防 COVID-19 引发的血管并发症，成为治疗 COVID-19 的组合药物之一，已被 ISTH 纳入最新治疗 COVID-19 指南[4]，推荐非住院患者使用舒洛地特。可见舒洛地特在治疗 COVID-19 中必将发挥巨大作用。

2.2 治疗 COVID-19 的临床研究进展

更多的临床证据表明，COVID-19 危及生命是由微血管内皮（糖萼）紊乱及血栓造成多器官衰竭，导致 COVID-19 相关死亡，因此使用舒洛地特针对 COVID-19 靶点治疗的临床研究不断被报道[48—51]。

2020 年 6 月至 8 月，Gonzalez-Ochoa 等[49] 进行了 1 项双盲随机对照门诊研究，评估舒洛地特治疗 COVID-19 发病早期 3 日内的使用疗效，入组 243 例有基础病或症状较严重的高风险患者，试验组（$n = 124$）患者使用舒洛地特一日 1 000 LRU 治疗，对照组（$n = 119$）使用安慰剂，治疗 21 天，主要终点是需要住院治疗。结果舒洛地特组只有 17.7% 的患者需要住院治疗，而安慰剂组为 29.4%，舒洛地特组住院率显著降低（$P < 0.05$），且需要吸氧的患者也更少；2 周后，与安慰剂组比，血浆 D- 二聚体＞ 500 ng/dL 患者显著减少（$P < 0.01$），C- 反应蛋白平均水平也显著降低（$P < 0.01$），研究证实临床发病后 3 天内给予 COVID-19 患者舒洛地特治疗，可改善其临床症状，降低住院率，缩短住院时间，降低吸氧支持的患者比例，在 COVID-19 门诊治疗中具有应用价值。

由 Melkumyants 等[50] 开展的单中心、前瞻性、

观察性临床研究，观察舒洛地特治疗轻度 COVID-19 患者的疗效，共 28 例住院患者，对照组（n = 14）患者使用现行指南进行常规治疗，试验组（n = 14）患者除常规治疗外辅以舒洛地特一日 600 LRU 静脉注射，电子显微镜扫描检查静脉血液样本，10 d 后，试验组降低 40% 循环内皮细胞的分数（P < 0.05），表明其抗病毒的内皮保护特性；试验组活化血小板的比例几乎不变，红细胞沉降数显著降低（P < 0.05），而对照组与之相反，表明舒洛地特阻止血小板额外激活以及红细胞沉降的形成，提示舒洛地特能够保护内皮细胞，使血液正常化，预防血栓形成，可能是治疗轻度 COVID-19 患者的一种有效药物。

2021 年 1 月至 6 月，Charfeddine 等[51]进行 1 项多中心、前瞻性、临床对照研究，从 798 例 COVID-19 患者中筛选出 COVID-19 发病后 30 d 持续存在新症状，被英国国家卫生与临床优化研究所指南认定为“长期 COVID-19 综合征”，并被认定有内皮功能障碍［内皮质量指数< 2］，通过闭塞后反应性充血手指热监测的 290 例患者入组，分为 2 组，试验组（n = 144）在 21 d 内使用舒洛地特一日 250 LSU（25 mg）治疗，对照组（n = 146）使用安慰剂。结果显示，与对照组比，舒洛地特组可显著改善长期 COVID-19 综合征造成的胸痛、心悸、疲劳及神经认知障碍，所有指标均显著降低（P < 0.05），内皮功能也显著改善（P < 0.01），内皮功能改善与胸痛、心悸恢复显著相关（P < 0.05）。该研究不仅是最大的体内试验，证明长期 COVID-19 综合征与内皮功能障碍有关，且是首项证明舒洛地特可靶向治疗长期 COVID-19 综合征的研究，非呼吸道症状的恢复与内皮功能恢复同时进行，3 周可对 80% 的患者产生疗效。

3 舒洛地特临床应用安全性及有效性

舒洛地特在临床应用已近 50 年，有良好的安全性，尚无报告非预期的严重不良反应，未发现新的安全性信息，也未见监管机构暂停或限制销售。对 18 项随机对照临床研究和 7 项临床观察研究进行 meta 分析，评估口服舒洛地特与直接口服抗凝药物、维生素 K 拮抗剂及阿司匹林治疗无端静脉血栓栓塞（venous thromboembolism）的临床疗效和安全性，结果显示，舒洛地特在降低大出血和临床相关非主要出血、预防任何原因的死亡以及静脉血栓栓塞、肺栓塞（pulmonary embolism）、心肌梗死（myocardial infarction）和卒中（stroke）方面较其他药物更有效，在降低复发性深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT）形成和肺栓塞的风险方面较阿司匹林更有效[52]。舒洛地特出血不良反应小，避免 DVT 复发的风险，因此是抗凝、抗栓治疗的首选。

4 质量控制

舒洛地特是高度纯化的天然 GAG[17]，由 80% FMH 和 20% DS 组成。由于混合物糖链结构的复杂性，分离组分、含量测定、糖组成分析、多糖结构确认及测定相对分子质量和分布等难度较大[53—55]，虽国内多家企业已在研发[56—57]，但目前为止还未申报新药。对其质量控制主成分应有控制范围，比如 FMH 72% ～ 88%，DS 12% ～ 28%[58—59]，生物活性测定可以发色底物的比色法抗血栓活性即抗 FXa 代替繁琐的动物体内抗脂酶活性方法[60]。现对仿制药物有关物质、杂质的控制要求非常严格[61—62]，舒洛地特中的核苷酸、蛋白质、游离硫酸盐及过硫酸软骨素氮含量等均应有限度规定。

5 结语

随着研究深入，人们逐渐认识到血管内皮功能障碍和血栓在 COVID-19 病情发展甚至相关死亡中具有重要作用。舒洛地特作为一种抗血栓的老药，对于抗击 SARS-CoV-2 感染引起的血管内皮损伤、血栓以及炎症等具有潜在益处，将会在疫情常态化防控中发挥重要作用。同时，舒洛地特用于治疗 COVID-19 仍有待更多的临床研究和验证。

参考文献：

[1] Teuwen L, Geldhof V, Pasut A, *et al*. COVID-19: the vasculature unleashed[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(7):

389-391.

[2] 牛鹿原, 张欢, 张福先. 严重急性呼吸综合征冠状病毒2对血管内皮的影响及研究进展[J]. 中华血管外科杂志, 2021, 6(2): 133-136.

[3] Liu N, Long H, Sun J, *et al*. New laboratory evidence for the association between endothelial dysfunction and COVID-19 disease progression[J]. J Med Virol, 2022, 94(7): 3112-3120.

[4] Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, *et al*. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(10): 2214-2225.

[5] Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red[J]. Fed Proc, 1966, 25(6): 1773-1783.

[6] Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, *et al*. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability[J]. J Appl Physiol, 2008, 104(3): 845-852.

[7] Kataoka H, Ushiyama A, Akimoto Y, *et al*. Structural behavior of the endothelial glycocalyx is associated with pathophysiologic status in septic mice: an integrated approach to analyzing the behavior and function of the glycocalyx using both electron and fluorescence intravital microscopy[J]. Anesth Analg, 2017, 125(3): 874-883.

[8] Jedlicka J, Becker BF, Chappell D. Endothelial glycocalyx[J]. Crit Care Clin, 2020, 36(2): 217-232.

[9] Barry M, Pati S. Targeting repair of the vascular endothelium and glycocalyx after traumatic injury with plasma and platelet resuscitation[J]. Matrix Biol Plus, 2022, 14: 100107.

[10] Abassi Z, Armaly Z, Heyman SN. Glycocalyx degradation in ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Pathol, 2020, 190(4): 752-767.

[11] Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx[J]. Arch Cardiol Mex, 2013, 83(4): 303-312.

[12] Zhang X, Sun D, Song JW, *et al*. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – a vicious circle[J]. Matrix Biol, 2018, 71-72: 421-431.

[13] Ramnath R, Foster RR, Qiu Y, *et al*. Matrix metalloproteinase 9-mediated shedding of syndecan 4 in response to tumor necrosis factor alpha: a contributor to endothelial cell glycocalyx dysfunction[J]. FASEB J, 2014, 28(11): 4686-4699.

[14] Strunden MS, Bornscheuer A, Schuster A, *et al*. Glycocalyx degradation causes microvascular perfusion failure in the ex vivo perfused mouse lung: hydroxyethyl starch 130/0.4 pretreatment attenuates this response[J]. Shock, 2012, 38(5): 559-566.

[15] Milusev A, Rieben R, Sorvillo N. The endothelial glycocalyx: a possible therapeutic target in cardiovascular disorders[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 897087.

[16] Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, *et al*. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2010, 53(12): 2646-2655.

[17] Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide[J]. Int Angiol, 2014, 33(3): 229.

[18] 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.

[19] Cosmi B, Agnelli G, Young E, *et al*. The additive effect of low molecular weight heparins on thrombin inhibition by dermatan sulfate[J]. Thromb Haemost, 1993, 70(3): 443-447.

[20] Adiguzel C, Iqbal O, Hoppensteadt D, *et al*. Comparative anticoagulant and platelet modulatory effects of enoxaparin and sulodexide[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2009, 15(5): 501-511.

[21] Barbanti M, Guizzardi S, Calanni F, *et al*. Antithrombotic and thrombolytic activity of sulodexide in rats[J]. Int J Clin Lab Res, 1992, 22(3): 179-184.

[22] Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, *et al*. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis(SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Circulation, 2015, 132(20): 1891-1897.

[23] Palareti G, Legnani C, Antonucci E, *et al*. Design and rationale of a randomized, placebo-controlled trial on the efficacy and safety of sulodexide for extended treatment in elderly patients after a first venous thromboembolism[J]. Intern Emerg Med, 2021, 16(2): 359-368.

[24] Sohn SH, Kim TS, Kim JW, *et al*. Anti-thrombotic and anti-inflammatory activity of sulodexide compared to aspirin in the rat model[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2021, 77(4): 435-442.

[25] Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide

in vascular diseases: implications for treatment[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 8: 49-65.

[26] Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2012, 12(2): 73-81.

[27] Andreozzi GM. Editorial: sulodexide, an old drug with recent renewed interest[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(3): 352-353.

[28] Mannello F, Ligi D, Canale M, *et al*. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2014, 12(1): 173-185.

[29] Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins[J]. Vessel Plus, 2021, 5: 36.

[30] Song JW, Zullo JA, Liveris D, *et al*. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2017, 361(1): 115-121.

[31] Rovas A, Seidel LM, Vink H, *et al*. Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 260.

[32] Song JW, Zullo J, Lipphardt M, *et al*. Endothelial glycocalyx-the battleground for complications of sepsis and kidney injury[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(2): 203-211.

[33] Drost CC, Rovas A, Kümpers P. Protection and rebuilding of the endothelial glycocalyx in sepsis – science or fiction?[J]. Matrix Biol Plus, 2021, 12: 100091.

[34] LaRiviere WB, Schmidt EP. The pulmonary endothelial glycocalyx in ARDS: a critical role for heparan sulfate[J]. Curr Top Membr, 2018, 82: 33-52.

[35] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, *et al*. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19[J]. N Engl J Med, 2020, 383(2): 120-128.

[36] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al*. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. Lancet, 2020, 395(10234): 1417-1418.

[37] Qin Z, Liu F, Blair R, *et al*. Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19[J]. Theranostics, 2021, 11(16): 8076-8091.

[38] Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19[J]. Inflamm Res, 2020, 69(12): 1181-1189.

[39] Iba T, Levy JH, Levi M, *et al*. Coagulopathy in COVID-19[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(9): 2103-2109.

[40] Rodríguez C, Luque N, Blanco I, *et al*. Pulmonary endothelial dysfunction and thrombotic complications in patients with COVID-19[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 64(4): 407-415.

[41] Zha D, Fu M, Qian Y. Vascular endothelial glycocalyx damage and potential targeted therapy in COVID-19[J]. Cells, 2022, 11(12): 1972.

[42] Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, e*t al*. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects[J]. Angiogenesis, 2021, 24(4): 755-788.

[43] Okada H, Yoshida S, Hara A, *et al*. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: the role of endothelial glycocalyx protection[J]. Microcirculation, 2021, 28(3): e12654.

[44] Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9712.

[45] Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19[J]. Biomed J, 2020, 43(5): 399-413.

[46] Magnani HN. Rationale for the role of heparin and related GAG antithrombotics in COVID-19 infection[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2021, 27: 1076029620977702.

[47] Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): e14437.

[48] Schulman S, Harenberg J. Anticoagulant treatment of COVID-19 as early as possible − sulodexide and perspectives [J]. Thromb Haemost, 2021, 121(7): 849-853.

[49] Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, *et al*. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(7): 944-954.

[50] Melkumyants A, Buryachkovskaya L, Lomakin N, *et al*. Effect of sulodexide on circulating blood cells in patients with mild COVID-19[J]. J Clin Med, 2022, 11(7): 1995.

（下转第 890 页）

www.court.gov.cn/zixun-xiangqing-55952.html.
[16] 沙明泉, 张亚伟, 周红洁, 等. 我国药品技术指导原则体系建设回顾与展望[J/OL]. 中国药物警戒, 2022, (10): 1-6. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.r.20220805.1403.002.html.
[17] 国家药品监督管理局. “十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划[EB/OL]. (2021-12-30)[2022-08-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20211230192314164.html.
[18] 国家药品审评中心. 国内药品技术指导原则[EB/OL]. [2022-08-01]. https://www.cde.org.cn/zdyz/listpage/9cd8db3b7530c6fa0c86485e563f93c7.
[19] 国家药监局核查中心.国家药监局核查中心2021年度药品检查工作报告[EB/OL]. (2022-06-26)[2022-08-01]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14698.html.
[20] FDA. Inspection Classification Database[EB/OL]. (2021-12-16)[2022-08-01]. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-classification-database.
[21] 国家药品审查查验中心. 国际药品检查动态研究[EB/OL]. (2020-04-20)[2022-08-01]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/12183.html.

(编辑：刘玲玲)

(上接第870页)

[51] Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, *et al*. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with long-COVID-19: insights from TUN-EndCOV study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 866113.
[52] Pompilio G, Integlia D, Raffetto J, *et al*. Comparative efficacy and safety of sulodexide and other extended anticoagulation treatments for prevention of recurrent venous thromboembolism: a bayesian network meta-analysis[J]. TH Open, 2020, 4(2): e80-e93.
[53] Veraldi N, Guerrini M, Urso E, *et al*. Fine structural characterization of sulodexide[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 156: 67-79.
[54] Pepi LE, Sanderson P, Stickney M, *et al*. Developments in mass spectrometry for glycosaminoglycan analysis: a review[J]. Mol Cell Proteomics, 2021, 20: 100025.
[55] Song Y, Zhang F, Linhardt RJ. Analysis of the glycosaminoglycan chains of proteoglycans[J]. J Histochem Cytochem, 2021, 69(2): 121-135.
[56] 王亚敏. 舒洛地特研究进展及临床应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(1): 109-115.
[57] 张娟, 冷佳蔚, 李水仙, 等. 舒洛地特注射液非临床安全性评价[J]. 中国药业, 2021, 30(6): 28-31.
[58] 王悦, 范慧红. 多糖类生化药物的质控策略与质控技术研究进展[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(1): 8-12.
[59] 石靖, 陈思. 低分子量肝素仿制研究技术要求和监管理念的进展[J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(11): 852-857.
[60] 李湛军, 徐康森. 生化药物质量控制中生物测定的作用与局限[J]. 药物分析杂志, 2007, (2): 297-301.
[61] 赵娜, 石靖. 仿制药一致性评价中杂质研究的常见问题探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(5): 703-708.
[62] 张玉琥. 仿制药有关物质研究的特点及研究思路[J]. 中国执业药师, 2009, 6(8): 31-34.

(编辑：刘玲玲)