

蚓激酶对实验动物兔脑循环的影响

吴勇飞¹, 胡兴越² (1. 杭州市红十字会医院神经内科, 杭州 310003; 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科, 杭州 310006)

摘要:目的 研究蚓激酶对实验动物(兔)的脑循环(脑血流量和脑血管阻力)的影响。方法 40只实验兔按体重随机分为空白对照组, 蚓激酶小剂量组, 蚓激酶大剂量组, 尼莫地平片组, 采用电磁流量计检测脑血流量, 计算脑血管阻力, 检测平均动脉压、心率, 分别记录 0, 5, 15, 30, 60 min 时的指标变化。结果 蚓激酶大剂量组在 30, 60 min 时脑血流量显著增加, 脑血管阻力降低。结论 蚓激酶能增加脑血流量, 降低脑血管阻力, 从而改善脑循环。

关键词: 蚓激酶; 脑血流量; 脑血管阻力

中图分类号: R285.5; R972 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)06-0446-03

Effects of lumbrokinase on cerebral circulation in experimental rabbit

WU Yong-fei¹, HU Xing-yue² (1. Department of Neurology, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310003, China; 2. Department of Neurology, Sir RunRun Affiliated Hospital, Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effects of lumbrokinase on cerebral circulation (cerebral blood flow and cerebral vascular resistance) in experimental animal of rabbit. **METHODS** 40 experimental rabbits were divided into 4 groups randomly according to the weight: (1) normal control group, (2) low dose lumbrokinase group, (3) high dose lumbrokinase group, (4) nimodipine group. We determine the cerebral blood flow by electromagnetic flowmeter, and compute the cerebral vascular resistance, measure the mean arterial blood pressure and heart rate. Each changes of these targets on 0, 5, 15, 30, 60 min were recorded. **RESULTS** The cerebral blood flow increased remarkably and the cerebral vascular resistance decreased on 30, 60 min in high dose lumbrokinase group. **CONCLUSION** Lumbrokinase can increase the cerebral blood flow and decrease the cerebral vascular resistance, so that it can improve the cerebral circulation.

KEY WORDS: lumbrokinase; cerebral blood flow; cerebral vascular resistance

在我国传统医药学中, 蚯蚓作为中药具有解热、定惊、利尿、降压等功效, 蚯蚓提取物中含有纤溶成分在我国古代医药文献中早已有记载^[1]。日本 Mihara 于 1982 年首次报道了从蚯蚓 (*Lumbricus rubellus*) 中提取出一组具有纤溶活性的蚓

激酶^[2], 1992 年国内蚓激酶胶囊开始在临床应用于心脑血管疾病, 并证实具有改善微循环、降低血黏度和纤维蛋白原等作用, 但多为临床观察, 实验研究较少见。本实验使用蚓激酶, 通过十二指肠插管给药, 观察实验动物(兔)在使用蚓

作者简介: 吴勇飞 (1970 -), 男, 主治中医师, 在读硕士。电话: 0571-85967372; E-mail: wyf20002000@163.com

激酶后的脑血流量和脑血管阻力的变化,并与扩血管药尼莫地平片进行对比,从而了解使用蚓激酶对脑循环的影响。

1 实验材料

药物:蚓激酶粉剂(批号 20040302,北京百奥药业有限责任公司生产,0.23g×12粒/盒);尼莫地平片(批号 20040118,杭州正大青春宝药业股份有限公司生产,0.02g×20粒/盒)。

动物:实验兔 40只,体重 2~3kg,雌雄兼用,由浙江中医学动物实验中心购买;仪器:MFV-1100型电磁流量计(日本光电公司 编号:20236),电磁流量计探头型号:FB-020T(探头直径 2mm),Medlab生物信号采集系统 E型,OHAUS电子分析天平。

2 实验方法

将 40只实验兔按体重随机分为四组,每组 10只,分别为空白对照组,蚓激酶小剂量组(0.046g/kg),蚓激酶大剂量组(0.46g/kg)及尼莫地平组(0.04g/kg)。动物分别用 25%乌拉坦 4ml/kg,静脉麻醉,固定,颈部正中切口,分离左侧颈总动脉、颈外动脉及颈内动脉,结扎左侧颈外动脉,将直径 2mm 电磁流量计的探头卡在颈总动脉上,测量颈内动脉的血流量^[3],由于实验动物兔脑的血流量主要集中在颈动脉系统,故颈内动脉血流量可以代表脑血流量;分离并结扎右侧表 1 蚓激酶对兔脑血流量的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Effect of lumbrokinase on cerebral blood flow in rabbit($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	不同时间(m in)每克脑组织的血流量(mL/min)				
			0	5	15	30	60
空白对照组	10	—	5.98±1.01	5.98±1.12	6.25±1.09	6.03±1.03	6.34±1.11
蚓激酶小剂量组	10	0.046	5.74±1.32	5.91±1.03	6.20±1.00	7.18±1.72	7.19±1.12
蚓激酶大剂量组	10	0.46	6.05±1.02	5.99±0.90	6.67±1.21	9.50±1.33 ^{△△}	8.47±1.21 [△]
尼莫地平组	10	0.04	7.20±1.20	7.02±1.22	7.22±1.78	7.29±1.00 [△]	7.24±0.91

注:与空白对照组比较,[△] P<0.05,^{△△} P<0.01

Note:[△] P<0.05,^{△△} P<0.01 vs control group

表 2 蚓激酶对兔脑血管阻力的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Effect of lumbrokinase on cerebral vascular resistance in rabbit($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	不同时间(m in)每克脑组织的血管阻力[kPa/(mL·min)]				
			0	5	15	30	60
空白对照组	10	—	2.25±0.40	2.29±0.43	2.14±0.32	2.26±0.40	2.17±0.42
蚓激酶小剂量组	10	0.046	2.58±1.22	2.29±0.51	2.21±0.42	1.95±0.42 ^{△△}	1.92±0.38 [△]
蚓激酶大剂量组	10	0.46	2.10±0.26	2.15±0.20	1.95±0.41	1.53±0.62 ^{△△}	1.61±0.40 ^{△△}
尼莫地平组	10	0.12	1.99±0.41	2.01±0.38	1.92±0.44	1.84±0.22 ^{△△}	1.83±0.21 [△]

注:与空白对照组比较,[△] P<0.05,^{△△} P<0.01

Note:[△] P<0.05,^{△△} P<0.01 vs control group

3.3 蚓激酶对兔平均动脉压的影响

各组动物平均动脉压在各时间点无明显改变,见表 3。

3.4 蚓激酶对兔心率的影响

各组动物心率在各时间点无明显改变,见表 4。

4 讨论

蚓激酶在临床广泛使用已逾 10年,在治疗心脑血管疾

颈总动脉远心端,于近心端插入导管,连接 Medlab生物信号采集仪测量平均动脉压及心率。打开腹腔,分离十二指肠,做插管以备给药。手术完毕,稳定 20min后,记录各项指标,然后十二指肠分别给药,观察并记录给药后 5,15,30,60min 各项指标。实验结束,处死动物,称全脑重量,将全脑重量除 2得一侧脑重,按下述公式计算脑血流量及脑血管阻力。

脑血流量(mL/min.g脑组织) = 一侧颈内动脉血流量(mL) ÷ 左侧脑重(g)

脑血管阻力(kPa/mL/min.g脑组织) = 平均动脉压 ÷ 脑血流量

给药剂量:蚓激酶胶囊每人 1.38g/d(6粒/d),尼莫地平片每人 0.12g/d(6粒/d),根据体表因子换算免蚓激酶胶囊低剂量 = 0.046g/kg体重,高剂量 = 0.46g/kg体重;尼莫地平片 0.04g/kg体重。

3 实验结果

3.1 蚓激酶对兔脑血流量的影响

蚓激酶大剂量(0.46g/kg)在药后 30,60min,可明显增加脑血流量。小剂量组虽有增加,但无统计意义(P>0.05),见表 1。

3.2 蚓激酶对兔脑血管阻力的影响

蚓激酶小剂量、大剂量及尼莫地平在给药后 30,60min 可明显降低脑血管阻力,以大剂量组最为明显,见表 2。

病方面有较明确的疗效,在体外实验、动物实验级缺血性中风的急性期具有改善微循环、激活抗凝、纤溶、抑制血小板聚集和体外血栓形成的作用。如施东伟等^[4]用蚓激酶肠溶片随机双盲对照治疗脑梗塞 126例,证实蚓激酶治疗脑梗塞的总有效率 >80%,并能明显降低血黏度和血浆纤维蛋白原。金莉蓉等^[5]则证实了蚓激酶对中风后患者神经功能恢复有

表 3 蚓激酶对兔平均动脉压的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effect of lum brok inase on mean arterial blood pressure in rabbit($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	剂 量 (g/kg)	不同时间 (m in)的平均动脉压 (kPa)				
			0	5	15	30	60
空白对照组	10	—	13.47 ±1.50	13.39 ±1.41	13.13 ±1.40	13.28 ±1.03	13.47 ±1.01
蚓激酶小剂量组	10	0.046	13.50 ±1.51	13.15 ±1.30	13.40 ±1.22	13.44 ±1.31	13.50 ±1.22
蚓激酶大剂量组	10	0.46	12.47 ±1.30	12.79 ±1.69	12.65 ±1.57	12.90 ±1.31	12.88 ±1.22
尼莫地平组	10	0.12	13.50 ±1.22	13.35 ±1.42	13.36 ±1.04	13.19 ±0.70	13.09 ±0.78

表 4 蚓激酶对兔心率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effect of lum brok inase on heart rate in rabbit($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	剂 量 (g/kg)	不同时间 (m in)的心率 (kPa)				
			0	5	15	30	60
空白对照组	10	—	257.2 ±28.0	257.3 ±27.6	257.2 ±29.3	258.7 ±24.3	255.2 ±23.7
蚓激酶小剂量组	10	0.046	245.9 ±39.5	246.9 ±28.9	246.8 ±27.3	244.0 ±34.4	248.9 ±22.7
蚓激酶大剂量组	10	0.46	253.4 ±26.0	253.4 ±26.0	251.0 ±24.2	248.2 ±21.8	240.5 ±27.9
尼莫地平组	10	0.12	241.3 ±35.6	241.0 ±39.5	241.1 ±38.7	237.1 ±40.0	236.3 ±38.4

显著疗效,并能有效提高血浆 t-PA的活性,从而可能预防血栓的再次形成。王华光等^[6]则证实用蚓激酶可以显著延长双侧结扎颈总动脉小鼠的存活时间,减少大脑中动脉闭塞24h后神经功能障碍。较大剂量时可降低 NO含量和 NOS活性而起到脑保护作用。

基础研究表明^[7],蚓激酶具有一定的酸稳定性,而且蚓激酶肠溶片和蚓激酶胶囊都属于肠溶制剂,所以能抵抗胃酸的破坏,既往的动物实验和临床研究^[8-10]也证实了口服有效性,但是,目前对大分子蛋白在肠道吸收的机制尚不清楚,Fan等^[11]发现,蚓激酶中具有很强纤溶活性的同功酶 III-1,有 10%~15%能以完整的分子结构被大鼠离体小肠上皮细胞所吸收,而生物活性不被细胞内的酶所破坏,为蚓激酶的药效学研究提供了理论依据。本实验结果表明:蚓激酶有增加兔脑血流量、降低兔脑血管阻力的作用,在大剂量时尤为明显,对平均动脉压、心率无明显影响。而尼莫地平增加脑血流量、降低脑血管阻力的作用与以往文献报道相一致。蚓激酶并无扩张血管作用的直接的研究报道,但有报道蚓激酶可以显著降低脑梗死患者的内皮素、肿瘤坏死因子,提高一氧化氮水平^[12],而该结果可以导致明显的扩血管作用;但其具有强大的抗凝作用,从而使血液黏滞度下降,血流速度加快而导致脑血流量增加。两类药物对心率、血压均无明显影响,可以排除心率、血压变化对脑血流量、脑血管阻力的影响。

参考文献

[1] 江苏新医学院编. 中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,1986,2111.
 [2] MIHARA H. Thrombotic proteases from earthworm. Eur PatApp EP 105,092 C1 C12 N9647,11, Apr1984, JP April,82/173 669, 02 Oct. 1982.

[3] 王献文,王磊一,徐淑兰,等. 葛根素对兔脑循环及脑代谢的影响[J].时珍国医国药,2000,11(7):590-591.
 [4] 施东伟,黄德铭,童朝阳,等. 蚓激酶肠溶片治疗脑梗塞的随机双盲对照研究[J].中国急救医学,2003,23(6):416-417.
 [5] 金莉蓉,汪昕,范薇,等. 蚓激酶对中风后患者凝血纤溶功能影响的前瞻性、随机、双盲对照研究[J].中国微循环,2001,5(3):178-182.
 [6] 王华光,龙江,王玲,等. 蚓激酶对鼠实验性脑缺血的保护作用[J].中国动脉硬化杂志,2003,11(1):31-35.
 [7] TANG Y, LIANG D, JIANG T, et al. Crystal structure of earthworm fibrinolytic enzyme component a: revealing the structural determinants of its dual fibrinolytic activity[J]. J Mol Biol, 2002, 321(1):57-68.
 [8] 王荫华,赵玉宾,陈清棠. 蚓激酶治疗血液流变学异常的缺血性脑血管病患者的II期临床试验[J].中国临床药理学杂志,1997,13(2):65-70.
 [9] JIN L, JIN H, ZHANG G, et al. Changes in coagulation and tissue plasminogen activator after the treatment of cerebral infarction with lum brok inase[J]. Clin Hem orheol Microcirc, 2000, 23(2-4):213-218.
 [10] 张国平,金惠铭,张明,等. 蚓激酶抗凝、纤溶机制及其与组织型纤溶酶原激活剂的关系[J].中老年医学杂志,1998,17(6):366-369.
 [11] FAN Q, WU C, LI L, et al. Some features of intestinal absorption of intact fibrinolytic enzyme III-1 from lumbricus rubellus[J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1526(3):286-292.
 [12] 翁雪莉,冷贵兰. 蚓激酶对急性脑梗死患者内皮素和一氧化氮以及肿瘤坏死因子的影响[J].医药导报,2005,24(10)912-913.

收稿日期:2005-04-06