

湖南尖吻腹蛇纤维蛋白溶解酶对高粘血症和脑血栓形成患者血液流变学的影响

成春英^① 黄志坚^② 于桂榕^③ 李健荣^② 胡隆梅^③ 万腊香 杨和平

(衡阳医学院分子生物学研究中心, 衡阳 421001)

The Effect of Fibrinolysin from Hunan Agkistrodon Acutus on Hemorheology in Patients with Hyperviscosaemia and Cerebral Thrombosis

CHENG Chun-Ying^①, HUANG Zhi-Jian, YU Gui-Rong^②, LI Jian-Rong^②, HU Long-Mei^③, WAN La-Xiang and YANG He-Ping

(Molecular Biological Center, Hengyang Medical College, Hengyang 421001. ^① Department of Physiology, Qingzhou Medical training School, Hunan 423000. ^② Spaceflight Center Hospital, Shanghai 200001. ^③ Nanyao Pharmaceutical Factory, Hengyang 421007, China)

ABSTRACT The paper reported the effect of fibrinolysin from Hunan *Agkistrodon acutus* on hemorheology in 23 cases of hyperviscosaemia and 31 cases of cerebral thrombosis. It is found that the fibrinolysin from Hunan *Agkistrodon acutus* may reduce low shear of blood specific viscosity, erythrocyte sedimentation rate (ESR), equation K value of ESR, and aggregative index of red blood cell, fibrinogen and plasma specific viscosity in patients with hyperviscosaemia and improve microcirculation of hyponychium in patients with cerebral thrombosis. This results indicate that the fibrinolysin may be used to treat these diseases.

KEY WORDS Hunan *Agkistrodon Acutus*; Fibrinolysin; Hyperviscosaemia; Cerebral thrombosis; Hemorheology

摘要 本文报告湖南尖吻腹蛇纤维蛋白溶解酶(简称蛇纤溶酶)对23例单纯高粘血症和31例脑血栓形成患者血液流变学的影响。结果发现蛇纤溶酶能够使高粘血症患者全血比粘度低切变、血沉和血沉方程K值、红细胞聚集指数、纤维蛋白原和血浆比粘度降低,使脑血栓形成患者的指甲床微循环得到改善。这些结果提示,湖南尖吻腹蛇纤维蛋白溶解酶有降低血液粘度,使堵塞血管再通和改善微循环的功能。可用来治疗血栓性血管病。

关键词 湖南尖吻腹蛇; 纤维蛋白溶解酶; 高粘血症; 脑血栓形成; 血液流变学

血管闭塞性疾病患者常有血液粘滞性增高、凝固性增强和微循环功能障碍等血液流变学异常表现。因而,降低血液粘度和改善微循环就成为治疗这类疾病的主要手段。目前,临床上应用的药物均不理想。近年来,蛇毒制剂越来越受到人们的重视^[1,2]。本文报告用单纯性高粘血症和脑血栓形成患者为对象,观察湖南尖吻腹蛇纤维蛋白溶解酶对血液流变学的影响^[9],以探讨这种蛇毒制剂治疗血管闭塞性疾病的机制。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 单纯高粘血症患者23例,其中男13例,女10例,年龄 58 ± 9 岁,系住院病人。入院时查全血粘度低切变为 17.4 ± 4.5 ,纤维蛋白原 4.5 ± 0.6 g/L。

1.1.2 脑血栓形成患者31例,其中男22例,女9例,年龄 62 ± 6 岁,系住院病人。入院时发现偏瘫者29例,占93.5%;面瘫者19例(61.3%);发音困难者23例(74.2%);口舌歪斜23例(74.2%)。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 患者住院期间,证明未用任何影

①本科师资班学员,现在郴州医学专科学校生理学教研室,湖南郴州 423000

②航天中心医院,上海 200001

③广州军区南岳制药厂,衡阳 421007

响血液流变学的药物二周后,先用 0.1 U/L 的湖南尖吻蝮蛇纤维蛋白溶解酶(简称蛇纤溶酶,广州军区南岳制药厂提供)作皮内试验,发现全部患者均无过敏反应。然后取蛇纤溶酶 2 U,加入 5%葡萄糖氯化钠溶液 500 ml 中,以 46 滴/min 速度静脉给药。对脑血栓形成患者,每隔 5 天给药一次,连续 4 次;单纯高粘血症患者只给药一次。

1.2.2 血液流变学指标测定 对单纯高粘血症患者,分别于给药前后按文献[3,4]介绍的方法取静脉血,加 EDTA 抗凝,用国产血液流变学测量仪器(无锡石塘湾医疗电子仪器厂)测全血比粘度(blood specific viscosity, BSV)、红细胞压积(hematocrit, Hc)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血沉方程 K 值(equation K value of ESR)、红细胞聚集指数(aggregative index of red blood cell, AIRBC)、血浆比粘度(plasma specific viscosity, PSV)、纤维蛋白原、红细胞电泳(RBC electrophoresis)、血浆总胆固醇(plasma total cholesterol, PTC)和甘油三酯(triglyceride, TG)浓度。对脑血栓形成患者分别于给药前和最后一次给药后取血测定出凝血时间和凝血酶原时间,以观察血液凝固性的变化,并在显微镜下观察患者指甲床微循环的改变。

1.3 统计学方法

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,给药前后各项指标的差异采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 蛇纤溶酶对单纯高粘血症患者血液流变学的影响

给药前后单纯高粘血症患者血液流变学指标的测定结果见 Table 1。与给药前相比,给药后患者的全血比粘度低切变、ESR、血沉方程 K 值、红细胞聚集指数、以及纤维蛋白原含量等都降低,差异有非常显著性意义(*P* 均 < 0.01),血浆比粘度也有降低(*P* < 0.05)。其它指标的差异没有统计学意义。

2.2 蛇纤溶酶对脑血栓形成患者血液凝固性的影响

给药前后脑血栓形成患者出凝血时间及凝血酶原时间均无显著性差异(*P* > 0.05 , Table 2)。说明湖南尖吻蝮蛇纤维蛋白溶解酶对患者的血液凝固性可能没有影响。

Table 1. Effect of fibrinolysin from Hunan *Agkistrodon Acutus* on hemarheological index in hyperviscosaemia patients ($\bar{x} \pm s$, *n* = 23).

Index	pretreat	post-treat
blood specific viscosity		
low shear (20 s ⁻¹)	17.4 ± 4.5	15.5 ± 2.6 ^c
high shear (80 s ⁻¹)	7.4 ± 1.3	6.8 ± 0.9 ^a
hematocrit (%)	45.5 ± 5.5	44.5 ± 3.8 ^a
ESR ^① (mm · h ⁻¹)	23.3 ± 13.9	8.1 ± 6.8 ^c
equation K value of ESR	84.7 ± 13.9	30.5 ± 25.3 ^c
aggregative index of RBC ^②	2.3 ± 0.3	1.8 ± 0.8 ^c
PSV ^③	1.92 ± 0.09	1.83 ± 0.12 ^b
fibrinogen (g · L ⁻¹)	4.53 ± 0.60	1.92 ± 0.54 ^c
RBC electrophoresis (s)	16.8 ± 1.5	16.6 ± 0.7 ^a
total cholesterol (g · L ⁻¹)	2.34 ± 0.51	2.37 ± 0.50 ^a
triglyceride (g · L ⁻¹)	1.84 ± 0.93	2.45 ± 1.24 ^a

① erythrocyte sedimentation rate (ESR); ② red blood cell (RBC); ③ plasma specific viscosity (PSV)

a: *P* > 0.05 , b: *P* < 0.05 , c: *P* < 0.01 compared with pretreat.

Table 2. Effect of fibrinolysin from Hunan *Agkistrodon acutus* on coagulation time and thrombinogen time ($\bar{x} \pm s$, *n* = 31).

	pretreat	post-treat
bleeding time (s)	101 ± 24	103 ± 24 [*]
coagulation time (min)	3.0 ± 0.8	3.0 ± 0.7 [*]
thrombinogen time (s)	15 ± 5	17 ± 4 [*]

* : *P* > 0.05 , compared with pretreat.

2.3 蛇纤溶酶对脑血栓形成患者指甲床微循环的影响

显微镜下观察到,给药前后脑血栓形成患者甲皱微循环的变化见 Table 3。可见 4 次给药后,患者指甲床毛细血管轮廓较为清晰;微血管紊乱现象减少,特别是扭曲形和分叉形毛细血管袢减少,而发夹形等正常形态管袢增多。同时,虚线流和断线流减少,正常流态增多。微循环得到明显改善。

Table 3. Effect of fibrinolysin from Hunan Agkistrodon Acutus on microcirculation of hyponychium in patients ($\bar{x} \pm s, n=31$).

	pretreat	post-treat
contour detail (%)	31 ± 9	71 ± 12 ^c
arrange tidily (%)	38 ± 10	74 ± 14 ^c
capillary bed morphology		
twist 8-shaped branching (%)	74 ± 14	41 ± 13 ^c
hairpin form (%)	26 ± 7 ⁵	9 ± 14 ^c
capillary bed blood flow		
morphology		
intermittently flow (%)	56 ± 15	30 ± 10 ^c
flocculently flow (%)	24 ± 6	20 ± 5 ^a
blood stasis of loops top (%)	36 ± 13	29 ± 7 ^b

a: $P > 0.05$, b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$ compared with pretreat.

3 讨论

当前用于治疗血管闭塞性疾病的产品有组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator)、尿激酶(urokinase)和链激酶(streptokinase)等,但这些产品的都有出血(hemorrhage)和再闭塞(reocclusion)的副作用,影响其疗效。近年来,副作用小而疗效好的蛇毒制剂倍受关注^[1,2]。本文观察到,从湖南尖吻腹蛇中提纯的纤维蛋白溶解酶能改善患者的血液流变学状态,使单纯高粘血症患者的全血粘度低切变、红细胞沉降率和聚集性、以及纤维蛋白原水平降低($P < 0.01$),从而降低了患者的血液粘滞性。蛇纤溶酶降低患者血中纤维蛋白原水平,是由于它能作用于纤维蛋白原的 α 链,释放出A肽,使 $[\alpha(A)\beta(B)r]_2$ 转变成纤维蛋白单体 $[\alpha\beta(B)r]_2$ 。后者也可聚合成可溶性多聚体,但不能进一步交联成不溶性纤维蛋白;蛇纤溶酶还可使丧失A肽的 α 链进一步断裂甚至消化水解(待发表)。经蛇纤溶酶作用后,患者的血液粘滞性降低了,从而减少了患者血栓形成的可能性;纤维蛋白原含量减少,有可能使栓塞的血管再通,重建血液循环。

治疗血管闭塞性疾病药物效果的好坏,其纤溶效果是非常重要的指标,但纤溶药物往往具有出血倾向,从而可重新导致血栓形成,出现再闭塞的可能性。本文观察到,蛇纤溶酶对脑血栓形成患者的血液凝固性没有影响,用药前后患者的出凝血时间和凝血酶原时间的变化无统计学意义($P > 0.05$)。说明应用此蛇毒制剂,患者不会发生出血倾向。这是因为湖南尖吻腹蛇纤溶酶中含两个成份,其抗凝成分如前文所述;另一成份是在体内无去纤作用,但具有凝血活酶样效应,即具有止血作用,因而在纤维蛋白原降至很低时也不会自发性出血。

微循环功能状态是血液流变学的一个重要指标。血管闭塞性疾病患者由于血液粘滞性增高,凝固性加大,小血管常有血栓形成,因而发生微循环功能障碍。本文观察到脑血栓形成患者在应用蛇纤溶酶前后甲皱微循环发生了显著变化。注射蛇纤溶酶4次后,患者正常形态的管袢增多,流态恢复正常,微循环得到明显改善。这有利于缺血部位建立侧支循环,以促进脑组织细胞功能的恢复。

综上所述,湖南尖吻腹蛇纤维蛋白溶解酶能降低血液粘滞性,减少纤维蛋白原水平,改善微循环,可望成为血管闭塞性疾病的预防用药和治疗用药。

参考文献

- 1 Baker BJ, Wongvibulsin S, Nyborg J, et al. Nucleotide sequence encoding the snake venom fibrinolytic enzyme atroxase obtained from a crotalus atrox venom gland cDNA library. *Arch Biochem Biophys*, 1995, **317**(2): 357~364.
- 2 Datta G, Dong A, Witt J, et al. Biochemical characterization of basilase, a fibrinolytic enzyme from crotalus basiliscus basiliscus. *Arch Biochem Biophys*, 1995, **317**(2): 365~373.
- 3 廖福龙(主编). 临床血液流变学. 天津:天津科技翻译出版公司, 1988; 84, 163~180.
- 4 翁维良, 廖福龙, 吴云鹏, et al(主编). 血液流变学研究方法及其应用. 北京: 科学出版社, 1989; 57, 66, 143, 284.

(本文 1995-11-23 收到)