

地龙药理作用研究进展

刘文雅 王曙东

地龙具有清热定惊、通络、平喘、利尿的功效。用于高热神昏,惊痫抽搐,关节麻痹,肢体麻木,半身不遂,肺热喘咳,水肿尿少等^[1]。现代研究发现地龙还有抗血栓、抗肿瘤、调节免疫、降压、抗心律失常、镇痛消炎等作用^[2]。其药用价值越来越受到重视,临床应用也日益广泛。近年来,国内外学者对地龙的药理药效进行了深入研究,其新的药理作用不断被发现。笔者就近年来有关地龙药理研究的一些最新进展作一概述。

1 主要药理作用

1.1 抗凝血溶血栓的双重作用 地龙体内溶栓成分主要有地龙纤维蛋白溶解酶、蚓激酶和蚓胶原酶^[3]。何执中等^[4]通过 Sephadex G-100 凝胶层析和亲和层析联用分离到了一种单一的纤溶酶,并采用动静脉旁路血栓形成抑制实验法,证明了该酶的体内抗栓活性。但目前地龙纤维蛋白溶解酶的研究主要集中在实验室的分离提取及其抗栓活性上,对其具体结构和溶栓机制的研究不多。蚓激酶有较强的溶栓活性且同时具有抗凝、降纤作用,因而有广泛的应用前景。陆琳等^[5]对健康志愿者进行 I 期临床试验,结果表明注射用蚓激酶具有降纤和抑制血小板聚集的作用,且可同时作用于内源性凝血系统,使部分凝血活酶活化时间延长,短时间内就能起到溶栓作用。蚓激酶作用机制主要是:(1)直接降解纤维蛋白和纤维蛋白原,从而溶解血栓;(2)间接活化纤溶酶原形成纤溶酶,起到纤溶酶原活化物的作用;(3)刺激血管内皮细胞释放纤溶激活因子 t-PA,增强 t-PA 活性;(4)部分抑制体内凝血途径,水解凝血因子,抑制血小板聚集^[6]。蚓胶原酶的研究才刚刚开始,相关的报道不多,蚓胶原酶可降解陈旧性血栓表面坚固的外壳蛋白,随着对其研究的进一步深入,将有助于解决陈旧性血栓这一顽症。

何红等^[7]研究表明地龙提取物中所含的游离氨基酸可能是地龙抗凝血作用的主要有效成分。又有研究从地龙的水提取液中分离出地龙溶栓酶,可溶解家兔实验性血栓和人血凝块、血小板血栓凝块,地龙溶栓

酶制剂通过抑制小板聚集,促进微循环,防止血栓形成,并能增强红细胞膜稳定性与变形能力,降低循环阻力^[8]。

1.2 抗肿瘤 地龙抗肿瘤成分复杂,主要是蛋白成分。其抗肿瘤的机制也是多途径的,大体可以分为 4 类:(1)地龙中的溶胞素、丝氨酸蛋白酶类等活性成分的单独和(或)协同作用,可能是地龙蛋白抽提物促进瘤细胞凋亡、坏死的本质所在;(2)地龙特殊的生活环境造成了其体内超氧化物歧化酶(SOD)含量很高,SOD 能减少或阻断脂质过氧化反应的引发作用,进而减少或防止原初态氢氧自由基(-OH)和单线态氧(O^2^-)的产生,使细胞分裂发生抑制,导致肿瘤生长抑制,这可能是其又一种抗肿瘤的机制;(3)增强机体免疫力,提高巨噬细胞吞噬能力及 NK 细胞活力,拮抗化疗和放疗的免疫抑制;(4)纤溶酶及纤溶酶原激活物作用,改善肿瘤患者血液高凝状态,并可减少肿瘤发生转移的风险^[9]。

地龙抗癌作用主要集中在食管癌、胃癌、肝癌、鼻咽癌等癌症方面。常春霞等^[10]通过实验证实蚯蚓纤溶酶具有抗肝癌转移的作用,其机制可能与蚯蚓纤溶酶能够抑制非受体型酪氨酸激酶(FAK)及 β_1 -整合素的表达有关。杨明等^[11]观察地龙蛋白组分Ⅲ对鼻咽癌裸鼠移植瘤生长的影响,结果提示地龙蛋白组分Ⅲ可能通过抑制肿瘤微血管生长从而抑制鼻咽癌的转移。

1.3 免疫调节 地龙提取物是一种生物反应调节剂诱生物质,它能解除肿瘤毒性物质对 NK 细胞、巨噬细胞活性的抑制,使 NK 细胞、巨噬细胞吞噬功能增强,提高机体非特异性免疫功能^[12]。唐小云等^[13]通过实验证明地龙肽能明显提高小鼠淋巴细胞增殖率,增强巨噬细胞细胞毒效应,提高巨噬细胞和脾细胞分泌 NO 的水平,明显提高免疫抑制小鼠的免疫功能。郭建等^[14]研究发现,地龙活性蛋白明显提高了机体免疫功能,包括提高巨噬细胞的吞噬功能,促进淋巴细胞的转化。

1.4 降压和抗心律失常 采用地龙针剂、干粉混悬液、热浸液、煎剂等麻醉犬、猫及慢性肾性高血压大白鼠,结果均表现缓慢而持久的降压作用,其降压机制可能为该药能作用于某些内脏感受器,反射性地影响中枢神经,使部分内脏(肝、脾等)血管扩张,容积增大而使血压下降^[15]。李承德等^[16]认为地龙降压蛋白

可不同程度地降低自发性高血压大鼠的舒张压和收缩压,其降压机制可能与降低自发性高血压大鼠血浆、肾脏局部醛固酮水平,升高血浆、肾脏局部 6-酮-前列腺素-F1 的含量有关。

地龙注射液对大白鼠氯仿一肾上腺素模型的异位心律有明显的抑制作用;大鼠乌头碱模型、家兔氯化钡模型、家兔哇巴因模型使用地龙注射液后,心律失常时间明显缩短^[17]。

1.5 降血脂 武金霞等^[18]用地龙冻干粉灌胃高脂血症小鼠,发现不同剂量地龙冻干粉可明显降低高脂血症小鼠 TC、TG 和 LDL-C,并使 HDL-C 显著升高。地龙冻干粉能够降低高脂血症小鼠血浆胆固醇水平可能与上调肝胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7 α 1)的 mRNA 表达有关,其降血脂作用还可能与调节载脂蛋白基因表达有关^[19]。

1.6 对肝脏的影响 地龙与肝脏有关的研究主要集中于脂肪肝、肝纤维化、肝癌、肝硬化等方面。有研究表明,地龙提取物“地龙 2 号”具有抗实验性大鼠肝纤维化作用,其机制可能与其抑制肝星状细胞活化及转化生长因子- β_1 蛋白表达有关^[20]。王娟等^[21]通过实验证明地龙有效成分——蚯蚓纤溶酶既具有抗肝癌生长及化疗增效作用,又具有潜在的抗侵袭转移潜能,是一种良好的肝癌治疗辅助用药。颜胜^[22]用鲜地龙外敷治疗肝硬化难治性腹水,不仅疗效明显,而且未观察到毒副反应。

1.7 对肾脏的影响 地龙有效成分——蚯蚓纤溶酶及含药血清体外培养研究发现,它能抑制人正常肾小球系膜细胞(HMC)的增殖,其含药血清对正常 HMC 增殖的抑制作用优于地龙成分直接给药^[23]。马艳春等^[24]采用 MTT 法检测地龙有效成分对 HMC 增殖的影响,结果表明,地龙防治糖尿病肾病的作用机制可能与抑制 HMC 增殖、减少系膜基质聚集、延缓肾小球硬化有关。另外,地龙成分也可能通过抑制 HMC 的异常增殖和下调 TGF- β_1 和 CTGF 的表达而发挥对糖尿病肾病的保护作用^[25]。

1.8 解热、抗炎、镇痛、镇静抗惊厥 地龙对各种原因引起的发热均有明显的退热作用,其解热有效成分为蚯蚓解热碱,它作用于体温调节中枢,使散热增加,因而体温下降。王宗富^[26]用鲜地龙水煎内服治疗流行性乙型脑炎后遗症发热抽搐,可迅速退热,不论虚实证候均可应用。

鲜地龙外敷对二甲苯致小鼠急性炎症耳肿胀、蛋清致大鼠足爪肿胀均有明显的抑制作用,具有良好的抗炎消肿作用^[27]。朱道辰等^[28]通过对地龙抗炎有效

部位的分离纯化实验,初步认定该有效部位属于具有苯环结构的化合物。

药理研究表明,地龙提取溶液、热浸液对小白鼠及家兔有镇静作用;对亚甲烯四氮唑及咖啡因引起的惊厥有拮抗作用^[29]。地龙镇静催眠、抗惊厥的活性部位为乙酸乙酯部位、氯仿部位和水提取部位^[30]。

1.9 止咳平喘 地龙能扩张支气管,缓解支气管痉挛,有良好的止咳平喘作用。地龙汤水煎液能使致敏豚鼠离体气管平滑肌过敏性收缩有显著的抑制作用,对组胺所致过敏性哮喘有阻抗作用^[31]。王茵等^[32]在整体试验中,从新鲜赤子爱胜蚓分离得到了一组平喘活性蛋白成分(EP),实验显示有良好的平喘活性;在离体试验中,进一步分离得到的平喘活性蛋白成分(EP₂)能明显拮抗白三烯 D₄ 收缩气管平滑肌的作用,从而阐明了蚯蚓蛋白是蚯蚓平喘作用的物质基础之一。

2 其他作用

2.1 生殖方面的作用 人体体外杀精试验的结果表明:蚯蚓提取物浓度在 1.2% 时,可于 20 s 内使精子全部失活,并且能限制精子的自由前进运动,增强杀精效果^[33]。蚯蚓组织中杀精有效部位主要是蚯蚓总酸和蚯蚓总碱,具有较强杀精作用的有效单体是琥珀酸^[34]。地龙回春露的临床试验结果显示,其能治疗阳痿症,并有目前与临床上使用的壮阳药类似的疗效^[35]。以上蚯蚓提取物的作用共同提示蚯蚓对人体生殖功能的影响具有双重性,通过适当的提取分离方法可将这两部分物质提取加以利用,从而有望开发成一个有前途的计生用药。

2.2 抗菌 地龙经过长期的进化,自身可产生一些抗菌成分,可抵抗外来微生物的侵袭。张希春等^[36]经硫酸铵沉淀、超滤、阳离子交换分离和反相快速蛋白质液相色谱分析,得到了两种新的蚯蚓抗菌肽 F-1 与 F-2,表明对革兰氏阳性菌、阴性菌和真菌都有一定抑制作用。崔东波等^[37]经过硫酸铵沉淀、凝胶过滤层析,得到了相对分子质量约为 5 500 的蚯蚓抗菌肽,此抗菌肽对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等十多种菌均有不同程度的抑制作用。

2.3 抗氧化 周亿金等^[38]通过动物试验发现,蚯蚓提取物能有效降低小鼠体内的脂质过氧化水平并且防止体内抗氧化酶受自由基诱导的氧化损伤,提高抗氧化酶活性。武金霞等^[39]探讨蚯蚓冻干粉的体内、外抗氧化活性,结果其能显著降低小鼠 SOD 和 MDA 含量,此外,蚯蚓冻干粉悬液在体外对羟基自由基和超氧阴离子均具有不同程度的抑制和清除作用。

2.4 促进伤口愈合 在创伤情况下,伤口局部生

长因子的有效浓度偏低,局部给予外源性生长因子有利于损伤组织的修复。地龙产生生长因子,并提供营养物质促进这些组织的生长。吴俊荣等^[40]报道,鲜地龙外敷对兔耳瘢痕形成有抑制作用,可减少创面炎性反应,促进创面愈合;减少瘢痕组织中的成纤维细胞数量和胶原含量,减轻瘢痕纤维化程度,使瘢痕软化、变小。

地龙中的地龙毒素及地龙解热碱均有毒性,但毒性很低。广地龙热浸剂小鼠静脉注射的半数致死量为 3.85 g/kg,流浸剂 0.1 g/kg 连续给大鼠灌胃 45 天,未见毒性反应;广地龙注射液用相当人剂量的 450 ~ 720 倍注射于小鼠及豚鼠尾静脉或腹腔,均无死亡^[41]。陈可夫等^[42]做了大鼠及杂种犬的长期毒性试验,将蚯蚓素分高、中、低剂量组拌食喂养 3 个月。结果表明各剂量蚯蚓素对大鼠及犬的体征、血液学的指标、血清生化指标、镜下组织学检查等均无不良影响。因此,地龙长期食用不会对人体产生不良作用。地龙以其显著的药理活性、毒副反应小和丰富的资源在临床上得到广泛的应用。

3 展望 地龙资源丰富,提取成本低廉,提取物毒副作用低,疗效确切,而且世界各国对地龙的研究日益深入和广泛,因此,进行地龙的产品开发具有广阔前景。但国内对蚯蚓的研究多集中于纤溶活性成分,一般多为一些小分子肽类及蛋白,对蚯蚓其他大极性的小分子活性成分研究较少。与国外研究相比,我国开展地龙药理作用机制研究的步伐明显滞后于提取、分离等生物工程技术的研究进展,并且一般临床运用于肿瘤、血栓方面的疾病,但其他药理作用等则少有开发研究,不利于该药的扩大使用,必须加强地龙提取物作用机制及增加新适应症的研究。另外,可以根据疾病的病因、发病机制、细胞生物学特点、受体的结构等纯化地龙中的天然活性成分,寻找先导化合物,再从天然结构活性成分出发,通过结构修饰、类似物的合成及系统的活性研究,进一步研制疗效好、作用机制明确的新药,开发新制剂以适应各种疾病的需要,使其临床应用更合理、更有效。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中国药典[S].北京:化学工业出版社,2010:113-114.
- [2] 刘亚明,郭继龙,刘必旺,等.中药地龙的活性成分及药理作用研究进展[J].山西中医,2011,27(3):44.
- [3] 毕燕芳,马书林.中药地龙中溶栓成分研究进展[J].上海中医药杂志,2004,38(8):60-62.
- [4] 何执中,郭怀芳,唐宁,等.蚯蚓纤溶酶的分离纯化及抗栓活性研究[J].中国生化药物杂志,2001,22(6):

284-286.

- [5] 陆琳,徐以南,刘健,等.注射用蚓激酶临床药效观察[J].南京医科大学学报(自然科学版),2007,27(11):1326-1327.
- [6] 王承利,张贺,王洋.蚓激酶研究进展[J].沈阳部队医药,2010,23(3):201.
- [7] 何红,车庆明,孙启时.地龙提取物的抗凝血作用[J].中草药,2007,38(5):733-735.
- [8] 杨明.高速逆流色谱分离地龙中抗血栓活性成分的研究[J].中国医药导刊,2010,12(7):32-35.
- [9] 毛承飞,崔永安,左小东.地龙抗肿瘤研究进展[J].中医药学报,2006,34(5):50-52.
- [10] 常春霞,陈洪,季红,等.蚯蚓纤溶酶抗肝癌转移作用的实验研究[J].中药新药与临床药理,2009,20(6):520-524.
- [11] 杨明,陈学东.地龙蛋白组分Ⅲ对鼻咽癌裸鼠移植瘤微血管密度的影响[J].湖南中医药大学学报,2008,28(4):39-40.
- [12] 余艳秋,陈洪.蚯蚓提取物抗肿瘤作用的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2007,12(3):234.
- [13] 唐小云,梁再斌,杨丽群,等.地龙肽对小鼠免疫功能的影响[J].中国医科大学学报,2003,32(1):21.
- [14] 郭建,高福云,靳耀英,等.地龙活性蛋白对免疫造血功能的影响及其抗肿瘤作用[J].中华中医药杂志,2009,24(5):670-672.
- [15] 孙秀英,王富珍,王福星.中药地龙研究进展[J].中国中医药信息杂志,2009,16(5):105.
- [16] 李承德,康白,毛淑梅,等.地龙降压蛋白对自发性高血压大鼠降压作用及其机制的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(5):450-452.
- [17] 沈谦受.地龙对实验性心律失常作用的研究[J].湖南医药杂志,1982,(6):68-70.
- [18] 武金霞,甄兴航,刘立军,等.蚯蚓冻干粉对高血脂症小鼠的降血脂作用[J].河北大学学报(自然科学版),2008,28(6):652-655.
- [19] 武金霞,刘雪英,单彪,等.蚯蚓冻干粉对高血脂小鼠胆固醇 7 α -羟化酶基因的调节作用[J].中国医药工业杂志,2011,42(4):262.
- [20] 陈洪,陆亚琴,刘顺英,等.地龙 2 号对肝纤维化模型大鼠肝星状细胞活化及 TGF- β_1 蛋白表达的影响[J].江苏中医药,2005,26(1):50-52.
- [21] 王娟,陈洪,季红,等.蚯蚓纤溶酶对裸鼠肝癌细胞移植瘤生长及 CD44v6 表达的影响[J].肿瘤防治研究,2009,36(5):375-379.
- [22] 颜胜.鲜地龙敷脐对肝硬化难治性腹水的疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2010,34(4):497-498.
- [23] 马艳春,周波,宋立群,等.地龙成分及含药血清对人正常肾小球系膜细胞增殖的影响[J].中国临床保健杂志,2010,13(5):493-495.
- [24] 马艳春,周波,孙许涛,等.MTT 法检测地龙有效成分对肾小球系膜细胞增殖的影响[J].中医药信息,2010,

- 27(1): 34-36.
- [25] 马艳春,周波,宋立群,等.地龙成分对高糖刺激下人肾小球系膜细胞转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子表达的研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 410.
- [26] 王宗富.鲜地龙汤治疗流行性乙型脑炎后遗症体会[J]. 实用中医杂志, 2005, 21(3): 174.
- [27] 吴俊荣,刘宝密,王海波,等.鲜地龙外敷抗炎作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(6): 349.
- [28] 朱道辰,张苓花,王运吉.地龙抗炎有效部位的分离筛选[J]. 大连轻工业学院学报, 2004, 23(1): 34.
- [29] 刘凯,张宇寰,姚琳.中药地龙的化学成分及药理作用研究概况[J]. 哈尔滨医药, 2010, 30(1): 57.
- [30] 周园,王涛,周玖瑶.地龙不同提取部位镇静催眠、抗惊厥作用的研究[J]. 中药材, 2010, 33(7): 1146.
- [31] 李祥华,张德新,王文英,等.地龙汤对豚鼠气道变态反应的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8): 1032-1034.
- [32] 王茵,徐德生,冯怡,等.蚯蚓中平喘蛋白组分的提取分离及其作用机制的初探[J]. 中国现代应用药学杂志, 2008, 25(3): 189-193.
- [33] 郭宝珠,张复夏,王惠云,等.蚯蚓提取物体外杀精及抗阴道毛滴虫作用的实验研究[J]. 中医药研究, 1997, 13(4): 39-41.
- [34] 张复夏,郭宝珠,王惠云,等.蚯蚓体内杀精子物质的实验研究[J]. 陕西中医, 1996, 19(5): 44-46.
- [35] 李红梅,黄健初,简驭全.地龙回春露治疗阳痿 20 例临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2003, 9(2): 53.
- [36] 张希春,孙振钧,嵇如朋,等.蚯蚓两种抗菌肽的分离纯化及部分性质[J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(6): 955.
- [37] 崔东波,郑彦杰,王运吉,等.蚯蚓抗菌肽的分离[J]. 大连轻工业学院学报, 2004, 23(4): 265.
- [38] 周亿金,李文平.蚯蚓抗氧化提取液抗氧化作用研究[J]. 动物医学进展, 2009, 30(6): 58.
- [39] 武金霞,单彪,习洋,等.蚯蚓冻干粉抗氧化作用[J]. 河北大学学报, 2010, 30(1): 73-76.
- [40] 吴俊荣,宫英勃,黄长军,等.鲜地龙外敷抑制瘢痕形成的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(4): 272.
- [41] 龙艳华.地龙的化学及药理研究概况[J]. 数理医药学杂志, 2005, 18(4): 380.
- [42] 陈可夫,石银珍,万前程,等.蚯蚓素安全性毒理学评价试验[J]. 荆门职业技术学院学报, 2000, 15(6): 57-64.

(收稿:2011-11-29 修回:2012-03-14)

欢迎订阅 2013 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2002—2010 年连续 9 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,144 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:20.00 元/期。全年定价:240.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail: cjim@cjim.cn;网址: http://www.cjim.cn