

岩藻聚糖硫酸酯 FV 对大鼠的抗凝血作用及机制研究

闫晨¹, 邱志权², 朱振娜², 霍璇², 安梦培², 冯贻东³, 申秀萍², 胡金芳^{2*}

1. 天津医科大学总医院 药剂科, 天津 300052

2. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

3. 深圳市海王生物工程股份有限公司, 广东 深圳 518057

摘要: 目的 探讨岩藻聚糖硫酸酯 FV 对大鼠的抗凝血作用及其机制。方法 以 20、10、5、2.5、1.25、0.63 mg/kg 尾 iv 给予 Wistar 大鼠, 给药 15 min 后, 采血测定大鼠凝血功能—凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (Fib)、活化部分凝血活酶时间 (APTT), 确定量效关系; 以 5 mg/kg 尾 iv 给予 Wistar 大鼠, 给药 0、7.5、15、30 min 以及 1、2、4、6、12、24 h 后采血测定大鼠凝血功能, 确定时效关系, 并测定 5、2.5、1.25 mg/kg 剂量下 FV 的生物活性半衰期; 以发色底物法检测在抗凝血酶 III (AT-III) 或肝素辅因子 II (HC-II) 存在下, FV 对凝血酶 (IIa)、活化的凝血因子 X (Xa)、活化的凝血因子 IX (IXa) 等的作用。结果 FV 0.63 mg/kg 能显著延长 APTT 和 TT, 剂量高于 10 mg/kg 时 PT 显著延长, Fib 显著降低, 具有明显的剂量相关性。FV 5 mg/kg 能够在 4 h 内显著延长 APTT 和 TT, 药后 60 min 内显著延长 PT, 具有明显的时间相关性。FV 5、2.5、1.25 mg/kg 的抗凝效应均以一级动力学的方式消除, 药效衰减速率常数 (K) 分别为 0.013、0.019、0.048 min⁻¹, 抗凝效应半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 53.3、36.5、14.4 min。FV 对 IIa、Xa、IXa 无明显抑制作用; 对 Xa 内源性激活复合物的形成具有明显抑制作用, IC₅₀ 为 7.8 μg/mL, 且不依赖于 AT-III 和 HC-II; 依赖于 AT-III, FV 对 Xa 外源性激活复合物的形成具有抑制作用, IC₅₀ 为 11.6 μg/mL。结论 FV 以 Xa 内源性激活复合物为主要作用靶点, 显著抑制该复合物的激活, 发挥良好的抗凝活性, 量效、时效关系明确。

关键词: 岩藻聚糖硫酸酯 FV; 抗凝; 量效; 时效; 凝血因子; 作用靶点

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)09-2587-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.003

Anticoagulant effect of fucus vesiculosus FV on rats and its mechanism

YAN Chen¹, DI Zhi-quan², ZHU Zhen-na², HUO Xuan², AN Meng-pei², FENG Yi-dong³, SHEN Xiu-ping², HU Jin-fang²

1. Department of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Assessment Co. Ltd, Tianjin 300301, China

3. Shenzhen Haiwang Bioengineering Co., Ltd, Shenzhen 518057, China

Abstract: Objective To explore the anticoagulant effect of fucus vesiculosus FV on rats and its mechanism. **Methods** The Wistar rats were injected intravenously with 20, 10, 5, 2.5, 1.25, and 0.63 mg/kg. After 15 min, the blood was collected to determine the dose-effect relationship between PT, TT, Fib, and APTT. The Wistar rats were injected intravenously with 5 mg/kg. The blood coagulation function was determined after 0, 7.5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 12, and 24 h, for determining the time-effect relationship. The half-life time of biological activity of FV was measured at doses of 5, 2.5, and 1.25 mg/kg. The activity of coagulation factors was detected by chromogenic substrate method, such as IIa, Xa, IXa, and so on, in the presence of Heparin Cofactor II (HC-II) or Antithrombin III (AT-Thrombin III). **Results** APTT and TT were significantly prolonged by FV at 0.63 mg/kg. PT was significantly prolonged when the dose was higher than 10 mg/kg, and Fib was significantly decreased. And the changes of these parameters had obvious dose-dependent. FV 5 mg/kg could significantly prolong APTT and TT within 4 h and PT within 60 min, which was time-dependent. The anticoagulant effects of FV 5, 2.5, and 1.25 mg/kg were eliminated by first-order kinetics. The pharmacodynamic

收稿日期: 2019-05-06

基金项目: 国家科技重大新药创制项目 (2015ZX09501004); 天津市科技计划项目 (17ZXXYSY00020)

作者简介: 闫晨, 主管药师, 硕士, 从事药品调剂、药物分析、医院制剂等工作。E-mail: yanchen2@sina.com

*通信作者 胡金芳, 研究员, 从事药理学、毒理学研究。E-mail: hujf@tjipr.com

attenuation rate constants (K) were 0.013, 0.019, and 0.048 min^{-1} , and the half-life times of anticoagulant effects were 53.3, 36.5, and 14.4 min, respectively. FV had no obvious inhibitory effect on thrombin (IIa), activated factor X (Xa), and activated factor IX (IXa), and had obvious inhibitory effect on the formation of endogenous activation complex of Xa with $\text{IC}_{50} = 7.8 \mu\text{g/mL}$, independently of AT-III and HC-II. Depending on AT-III, FV had inhibitory effect on the formation of exogenous activation complex of Xa with $\text{IC}_{50} = 11.6 \mu\text{g/mL}$. **Conclusion** FV takes the endogenous activation complex of Xa as the main target, inhibits the activation of the complex significantly, exerts good anticoagulant activity, and has a clear dose-effect and time-effect relationship.

Key words: fucus vesiculosus FV; anticoagulant; dose-effect; time-effect; coagulation factor; target

岩藻聚糖硫酸酯是一种相对分子质量较高的水溶性杂多糖,主要存在于海带等褐藻中,众多研究表明其具有很多很好的生理活性,如抗凝血、抗血栓、抗肿瘤、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)、提高免疫力和降血脂等,且对其活性的影响主要是由于相对分子质量和硫酸根的含量及位置。岩藻聚糖硫酸酯目前已经成为当今海洋药物研发的主攻热点之一^[1]。

抗凝血活性是岩藻聚糖硫酸酯众多药理活性中研究较为全面的,自1957年Springer等^[2]首次报道其抗凝血功效后,经多位学者陆续研究发现,影响其发挥抗凝活性的主要因素为相对分子质量、硫酸根含量和位置^[3]。基于前人的研究发现以及本课题组前期的研究成果^[4],通过一定的降解方法,得到了一种低相对分子质量的岩藻聚糖硫酸酯,其平均相对分子质量为11 000~15 000,易溶于水,并给予其代号FV,拟将其开发成治疗周围静脉血栓药,现对其药理活性及作用机制进行报道。

1 试验材料

1.1 试验动物

SPF级Wistar大鼠,雄性,体质量180~200 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号SCXK(京)2012-0001。饲养于天津药物研究院新药评价有限公司动物实验楼(屏障环境,AAALAC认证)。温度20~26℃,相对湿度40%~70%,不少于15次/h全新风,昼夜明暗交替时间为12 h/12 h。

1.2 药物与试剂

FV,产品批号20120301,由深圳海王药业有限公司提供,平均相对分子质量为11 000~15 000,类白色粉末,易溶于水,难溶于乙醇等有机溶剂;低分子量肝素钙注射液(LMWHC),产品批号12105049,规格0.4 mL:4 100 AxaIU,由葛兰素史克提供。BIOPHEN FVII kit,产品批号33501-PK:3; BIOPHEN CS 11(65),产品批号24803-1-PK:8; BIOPHEN CS 01(38),产品批号30401-1-PK:4;

BIOPHEN (h)Factor IXa,产品批号111024D-PK:1; BIOPHEN Anti-Thrombin III(AT-III),产品批号130214G-PK:1; BIOPHEN Heparin Cofactor II(HC-II),产品批号130626E-PK:1; BIOPHEN CS 51(09),产品批号14701-1-PK:1; BIOPHEN Factor IXa kit,产品批号22101-PK:8; HUMAN Factor Xa,产品批号130402B-PK:1; Human Thrombin,产品批号130920D-PK:2,均来自HYOHEN BioMed; PT、APTT、TT、Fib测定试剂均来自ACL9000型全自动血凝仪配套试剂包。

1.3 主要仪器

ACL9000型全自动血凝仪由美国实验室仪器公司提供; DELTA 320型PH计由梅特勒托利多仪器(上海)有限公司提供; Varioskan Flash酶标仪由Thermo Scientific提供; SHHW21型三用电热恒温水箱由天津市泰斯特仪器有限公司提供。

2 方法

2.1 对大鼠凝血功能影响的量效关系

前期预试验对FV的剂量及作用时间做了探索,最终将FV的剂量设定为20、10、5、2.5、1.25、0.63 mg/kg, LMWHC的临床日使用量为38 IU/kg,人按60 kg计,大鼠按200 g计,按体表面积折算大鼠的临床等效剂量为213 IU/kg,依此对其设定剂量进行本研究。

将Wistar大鼠随机分为对照组、FV 20、10、5、2.5、1.25、0.63 mg/kg组和LMWHC 426、213、107、54、27、13.5 IU/kg组,每组10只。对照组给予生理盐水,尾静脉注射给药,给药体积为5 mL/kg。给药15 min后腹主动脉采血枸橼酸钠抗凝,3 000 r/min,离心10 min,取上层血浆,全自动血凝仪测定凝血功能四项——凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)。

2.2 对大鼠凝血功能影响的时效关系

选用Wistar大鼠,分为对照组、FV各时间点组、LMWHC各时间点组,每组10只。LMWHC剂量为54 IU/kg、FV剂量为5 mg/kg,对照组给予

生理盐水,尾iv给药,给药体积均为5 mL/kg。大鼠在给药0、7.5、15、30 min及1、2、4、6、12、24 h后,腹主动脉采血枸橼酸钠抗凝,3 000 r/min离心10 min,取上层血浆,全自动血凝仪测定凝血功能四项。

2.3 对凝血因子活性的影响

采用发色底物法,检测凝血因子Xa、IXa、IIa以及内/外源性激活复合物的活性。按试剂盒说明书操作,FV以Tris-HCl缓冲液配制制成1 000、100、16.7、5.6、1.9、0.6、0.2、0.06、0.02 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,LMWHC配制制成60.3、20.1、6.7、2.2、0.7、0.3、0.1、0.02、0.009 IU/mL的溶液。96孔板分别加入50 μL 药液,加入50 μL HC-II或AT-III或Tris-HCl缓冲液,再加入50 μL 凝血因子,混合后37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育2 min,加入显色底物50 μL ,混合后37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育2 min,最后加入50%乙酸50 μL 终止显色,设置空白孔,加入同体积的Tris-HCl缓冲液,测定因子Xa外源性激活复合物活性时,使用相应血浆。测定405 nm处的吸光度(A)值,并计算抑制率。以浓度为横坐标,抑制率为纵坐标进行曲线拟合,求得半抑制浓度(IC_{50})。

$$\text{抑制率} = (A_{\text{样品}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{零浓度}} - A_{\text{空白}})$$

2.4 抗凝活性生物半衰期测定^[5-6]

选用Wistar大鼠,分为对照组及FV 5、2.5、1.25 mg/kg各时间点组,每组雌雄各4只。对照组

给予生理盐水,尾iv给药,给药体积均为5 mL/kg。大鼠在给药0(对照组)、2、5、15、30 min及1、2、4、6、12、24 h后腹主动脉采血,测定APTT,计算APTT的延长率($\text{APTT}\%$),以 $\lg(\text{APTT}\%)$ 为纵坐标,时间为横坐标作图,最小二乘法拟合直线,求其直线方程和相关系数(r),按Gibaldi描述的方法确定抗凝作用的消失属零级还是一级动力学,并计算其抗凝活性速率常数(K)、生物半衰期($t_{1/2}$)。

2.5 统计方法

计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 20.0统计软件分析。先进行方差齐性检验,方差齐时以单因素方差分析进行整体比较,两两比较采用 t 检验;方差不齐采用非参数检验进行整体比较,两两比较采用Kruskal-Wallis检验。

3 结果

3.1 对大鼠凝血功能影响的量效关系

FV 0.63 mg/kg能显著延长APTT和TT,剂量高于10 mg/kg时PT显著延长,Fib显著降低,具有明显的剂量相关性,FV剂量低于10 mg/kg时PT仅有延长趋势,认为无临床意义;FV在剂量范围内均显著延长APTT、TT,TT在FV 1.25~20 mg/kg剂量范围内TT均超出检测上限,FV 0.63 mg/kg组仍有50%的样本超出检测限,因此结果不做体现,FV 20 mg/kg显著降低Fib的含量,见表1。

表1 FV对大鼠凝血功能影响的量效关系($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Dose-effect relationship of FV on coagulation function in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量	PT/s	APTT/s	TT/s	Fib/(g L^{-1})
对照	0	20.3 $\pm$ 1.5	22.2 $\pm$ 1.3	40.9 $\pm$ 2.4	1.80 $\pm$ 0.20
FV	20 mg kg^{-1}	32.3 $\pm$ 4.5**	—	—	1.43 $\pm$ 0.14**
	10 mg kg^{-1}	23.2 $\pm$ 2.3**	—	—	1.64 $\pm$ 0.15
	5 mg kg^{-1}	22.0 $\pm$ 1.6*	85.8 $\pm$ 16.0**	—	1.81 $\pm$ 0.20
	2.5 mg kg^{-1}	20.3 $\pm$ 1.3	73.7 $\pm$ 9.2**	—	1.64 $\pm$ 0.12*
	1.25 mg kg^{-1}	20.6 $\pm$ 1.0	53.2 $\pm$ 5.2**	—	1.70 $\pm$ 0.14
	0.63 mg kg^{-1}	20.6 $\pm$ 1.0	37.0 $\pm$ 3.5**	50.6 $\pm$ 2.7**	1.78 $\pm$ 0.17
LMWHC	426 IU kg^{-1}	27.2 $\pm$ 2.1**	—	—	1.49 $\pm$ 0.08**
	213 IU kg^{-1}	26.2 $\pm$ 2.1**	88.3 $\pm$ 2.7**	—	1.46 $\pm$ 0.21**
	106.5 IU kg^{-1}	23.7 $\pm$ 1.9**	54.4 $\pm$ 12.1**	—	1.71 $\pm$ 0.23
	53.3 IU kg^{-1}	21.5 $\pm$ 1.6	32.3 $\pm$ 5.6**	—	1.82 $\pm$ 0.21
	26.6 IU kg^{-1}	21.3 $\pm$ 1.2	27.8 $\pm$ 4.0**	—	1.76 $\pm$ 0.13
	13.3 IU kg^{-1}	21.4 $\pm$ 1.7	24.4 $\pm$ 2.1	46.3 $\pm$ 6.5	1.78 $\pm$ 0.17

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; —: 超出仪器的测定上限

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; —: exceeded the upper limit of the instrument

3.2 对大鼠凝血功能影响的时效关系

FV 5 mg/kg 显著影响凝血功能, 延长 APTT 持续 2 h (4 h 后认为无明显的临床意义); FV、LMWHC 对 PT 的影响差异比较明显, FV 在 60 min 内显著延

长 PT, LMWHC 对 PT 的影响无显著临床意义; FV 对 TT 的影响亦持续时间较长, 4 h 后才可恢复至正常, LMWHC 对 APTT 和 TT 的影响均在 1 h 内恢复至正常生理水平, 具有明显的时间相关性。见表 2。

表 2 FV 对大鼠凝血功能影响的时效关系 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Time-effect relationship of FV on coagulation function in rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	时间	PT/s	APTT/s	TT/s	Fib/(g L ⁻¹)
对照	0 min	13.8±0.4	20.3±1.5	42.6±2.5	1.85±0.15
FV	7.5 min	17.4±0.7**	74.4±8.7**	—	1.65±0.05**
	15 min	17.8±0.8**	80.1±8.3**	—	1.66±0.09**
	30 min	16.6±0.6**	70.2±5.8**	—	1.74±0.08*
	60 min	16.1±3.0*	51.3±3.8**	45.6±11.8	1.82±0.06
	2 h	14.3±0.6*	30.8±3.9**	45.8±12.2	1.96±0.08
	4 h	14.2±0.7	23.3±1.4**	42.1±2.1	1.93±0.03
	6 h	14.6±0.9*	23.3±1.6**	42.9±2.8	1.89±0.09
	12 h	16.2±2.0**	24.4±2.8**	45.3±2.1*	1.13±0.18**
	24 h	14.8±1.4*	22.7±3.3	42.3±3.6	1.91±0.17
LMWHC	7.5 min	13.2±0.4**	29.7±2.2**	—	1.85±0.07
	15 min	13.2±0.7	26.1±1.2**	—	1.92±0.04
	30 min	13.4±0.5	24.0±2.0**	—	1.87±0.08
	60 min	13.2±0.3*	21.7±0.5*	41.6±1.7	1.97±0.05*
	2 h	13.9±0.7	22.6±4.8	41.4±3.9	1.99±0.14*
	4 h	13.8±0.8	21.8±1.7*	43.2±3.8	1.89±0.05
	6 h	14.5±1.0	22.0±1.9*	40.2±2.8	1.96±0.06
	12 h	14.8±1.4	22.8±1.7**	40.0±3.1	1.28±0.15**
	24 h	14.0±0.4	20.5±2.2	41.3±2.7	2.04±0.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; —: 超出仪器的测定上限

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; —: exceeded the upper limit of the instrument

3.3 对凝血因子活性的影响

FV 对凝血酶 IIa、凝血因子 Xa 无明显抑制作用, 对凝血因子 IXa 具有微弱抑制作用, 且不依赖于 AT-III 或 HC-II, 抑制率最高可达 46%。FV 对内源性激活复合物 ([IXa-VIIIa]) 具有显著的抑制作用, IC_{50} 为 7.8 $\mu\text{g/mL}$, 且不依赖 AT-III 或 HC-II; 对外源性激活复合物 ([VII-TF]) 具有微弱抑制作用, 当 AT-III 存在时, 则抑制作用显著增强, IC_{50} 为 11.6 $\mu\text{g/mL}$ 。另外, 在 AT-III 存在下 LMWHC 对 IIa、IXa、Xa 均具有显著的抑制作用, 而对 IXa-VIIIa 和 VII-TF 的抑制作用不依赖于 AT-III 或 HC-II。见图 1。

3.4 抗凝活性半衰期结果

参考临床诊断标准 (测定值与正常值比较延长

超过 10 s 为异常, 具有病理学意义) 发现, FV 5、2.5、1.25 mg/kg 分别在 4、2、1 h 后对 APTT 无显著影响, 提示上述 3 个剂量的药效作用持续时间分别在 4、2、1 h 以内。药效强度随时间的变化曲线均为一条直线, 直线方程分别为 $Y = -0.0058X + 2.622$ ($r = 0.985$)、 $Y = -0.0085X + 2.359$ ($r = 0.981$)、 $Y = -0.0211X + 2.203$ ($r = 0.931$), 线性关系较好, 可见 FV 在 1.25~5 mg/kg 内抗凝效应均以一级动力学的方式消除。以公式 $K = -2.303/b$ 、 $t_{1/2} = 0.693/K$ (b 为直线的斜率) 计算得 FV 5、2.5、1.25 mg/kg 的抗凝衰减速率常数 K 分别为 0.013、0.019、0.048 min^{-1} , 抗凝效应半衰期 $t_{1/2}$ 分别为 53.3、36.5、14.4 min。

4 讨论

抗凝剂是阻止血液凝固的物质, 可以作为预防

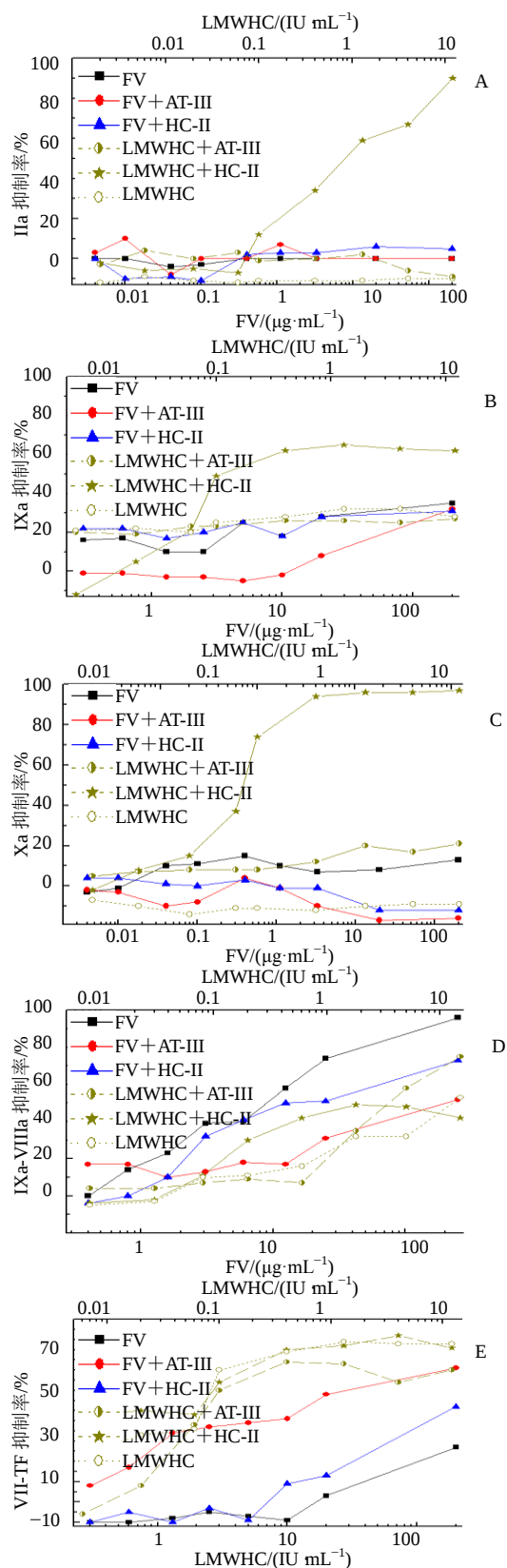


图1 FV对凝血因子IIa(A)、IXa(B)、Xa(C)、IXa-VIIIa(D)和VII-TF(E)活性的影响

Fig. 1 Effect of FV on activity of coagulation factor IIa (A), IXa (B), Xa (C), IXa-VIIIa (D), and VII-TF (E)

血栓的药物。肝素作为动物体内的天然抗凝物质,是一种黏多糖硫酸酯,平均相对分子质量为 1.5×10^4 ,呈强酸性。临床上主要作为抗凝剂应用,用于血栓栓塞性疾病、心肌梗死、心血管手术、心脏导管检查、体外循环、血液透析等,其作用机制比较复杂,主要通过与抗凝血酶III(AT-III)结合,从而增强AT-III对凝血因子IIa、IXa、Xa、XIa和XIIa的抑制作用,阻止血小板凝集、凝血激活酶的形成、凝血酶原变为凝血酶,抑制纤维蛋白原变成纤维蛋白,从而发挥抗凝作用。尽管肝素应用于临床取得了良好的效果,但也带来了许多不良反应,如出血、血小板减少、过敏反应等。将普通肝素解聚制备而成的相对分子质量较低的低分子肝素则具有注射吸收好、半衰期长、生物利用度高、出血副作用少、无需实验室监测等优点,其在临床的应用不断扩大^[7]。

最初的目的是开发一种可媲美低相对分子质量肝素的抗凝药,期望其出血风险小,副作用低。对FV的量-效、时-效关系的研究发现其对凝血功能指标PT、APTT、TT、Fib具有显著的影响,表明FV抗凝血活性是肯定的。从量-效关系上看,FV对APTT和TT的影响最为明显,提示其主要通过抑制内源性凝血途径发挥抗凝作用,以APTT为主要参考指标,其起效剂量为0.63 mg/kg,甚至更低。而大剂量(5 mg/kg)给予大鼠后,FV抗凝活性持续2 h左右。因此可初步判定FV符合预期,结果令人振奋。

因此对FV发挥抗凝活性的机制进行了研究,探索其抑制凝血级联反应的具体位点。整个凝血过程是由一系列凝血因子经级联激活引起的反应,即凝血酶的激活途径,内源性激活系统是心血管内膜受损,或血液流出体外通过与异常表面接触而激活因子XII,再依次激活因子XI、IX,活化的因子IXa在 Ca^{2+} 与磷脂存在下与因子VIII形成复合物,使因子X激活;外源性途径则由于组织损伤释放出因子III,从而激活因子VII,在 Ca^{2+} 存在下它能与血液中已活化的因子VII形成复合物,就能使因子X激活。两者都能启动一系列连锁反应,并在因子X处汇合,最后都导致凝血酶原的激活及纤维蛋白的形成。本研究利用发色底物法,测定了Xa、IIa、IXa、内源性激活复合物和外源性激活复合物的活性,并考虑了AT-III或HC-II的协同作用。结果显示FV对内源性激活复合物的激活具有显著的抑制作用,且不依赖AT-III或HC-II;对外源性激活复合物激活的抑制作

用则依赖于 AT-III。在本研究中,检测到低分子肝素依赖于 AT-III 显著抑制 IIa、IXa、Xa, 与其作用机制基本吻合, 而与低分子肝素明显不同, FV 对这 3 种凝血因子没有明显作用, 提示 FV 的作用靶点明显减少, 根据这一情况, 一般可考虑 FV 引起的出血风险、副作用可能更小。

对于多数药物尽管血药浓度以一级动力学过程衰减, 但作用强度的降低是零级的, 属零级动力学, 还有些药物的作用强度的降低是一级的, 半对数作图时为一直线^[5]。FV 的抗凝活性衰减就以一级动力学加以描述, 考虑全部药效学结果, 推荐 1.25 mg/kg 作为临床试验的起始剂量, 该剂量下的半衰期 $t_{1/2}$ 约 14 min, 抗凝活性下降快, 因此应结合药代数据资料决定临床给药间隔, 可能需采用静脉滴注的给药方式, 同时发现 FV 对 PT 的影响较小, 很快失去作用, 对 TT 的影响持续时间与 APTT 基本保持一致, 因此可以 APTT 作为药物监测的指标。

经研究, 岩藻聚糖硫酸酯 FV 具有良好的抗凝活性, 量-效关系、时-效关系明确, 作用靶点清晰, 出血风险等不良反应可能更小, 作为一种新型抗凝药具有令人期待的开发前景。另外, 本研究中

FV 采用静脉给药, 主要参考了肝素的用药方式, 与低分子肝素可皮下注射给药比较, 临床应用的顺应性稍差, 后续将对给药方式进行研究, 期待能够优化临床应用方式。

参考文献

- [1] 王雪迎. 一种海洋硫酸多糖降解酶降解岩藻聚糖硫酸酯和糖胺聚糖的研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2014.
- [2] 刘颖, 张敏, 吴茜茜, 等. 岩藻多糖的研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2011, 37(6): 146-151.
- [3] Springer G F, Wurzel H A, Mcneal G M Jr, et al. Isolation of anticoagulant fractions from crude fucoidin [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1957, 94(2): 404-409.
- [4] 闫晨, 邸志权, 朱振娜, 等. 岩藻聚糖硫酸酯 FV 对大鼠的抗血栓作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 1947-1951.
- [5] 吕莉, 宋慧君, 韩国柱. 重组水蛭素在家兔体内生物半衰期的测定 [J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(4): 508-510.
- [6] Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics* [M]. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc. 1982: 221-270.
- [7] 刘章, 姬胜利, 王凤山. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物生物技术, 2014, 21(6): 573-578.