

强品质、抗病和抗逆性的鉴定与评价,为种质创新与新品种培育奠定基础,以加速优异种质在生产上的应用。

4 结语

目前我国有关薏苡属的分类尚有分歧,特别是《中国药典》与植物学分类著作中的名称尚不一致,应尽快加以统一,将有利于种质的评价研究和交流利用。

另外,我国西南地区是薏苡的原产地,应加强对重点地区种质资源考察,以往收集的地区主要在广西、贵州、安徽和江浙地区,而其他省市相对较少。近两年,我们对云南西双版纳地区的薏苡资源进行了初步考察,发现该地区薏苡资源的多样性极其丰富,同时由于植被的破坏,抢救野生种质的任务也十分紧迫。

我国在薏苡抗病、抗逆性方面研究非常薄弱。薏苡属于湿生植物,北方干旱气候严重影响薏苡的高产、稳产;南方薏苡生产中黑穗病是影响产量和质量的重要因素。因此,应尽快加强对薏苡种质抗性的评价研究,在收集保存期间同时进行农艺性状、产量、品质、抗逆性和抗病虫性的鉴定评价,筛选出一批优异种质资源,提供育种与生产上利用。在质量评价方面,由于薏苡是药食兼用的作物,有关质量标准的建立应将营养成分和药用成分相结合,关键是检测方法的标准化。

利用现代生物技术如同工酶、醇溶蛋白、限制性核酸片段多态性(RFLP)、酶切片段长度多态性(AFLP)、微卫星DNA(SSR)等进行种质指纹图谱的绘制和重要性状基因的标记,用于分子标记辅助育种,从众多的地方品种(农家种)及野生种中发掘抗病虫基因、抗逆基因、优质基因,将形态学、细胞遗传学、分子遗传学等方法相结合,为薏苡种质资源的研究和创新,提供快速有效的途径。

References:

- [1] Jiangsu New Medical College. *Dictionary of Chinese Materia Medica* (中药大辞典) [M]. Shanghai: Shanghai People's Publishing House, 1977.
[2] Zhang Y M, Yang J S, Zhao Y J, et al. Advances on chem-

- ical constituents and pharmacological activity of *Coix lachrma-jobi* [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2002, 37 (1): 8-11.
[3] Zhao S X, Cheng Z X, Li L Z, et al. Advances on pharmacology of *Coix lachrma-jobi* [J]. *Henan J Tradit Chin Med* (河南中医), 2004, 24(2): 83-84.
[4] Jin S B, Zhuang Q S, Li J X, et al. *The China Agricultural Encyclopaedia: the Roll of Crop* (中国农业百科全书:农作物卷) [M]. Beijing: Agriculture Publishing House, 1991.
[5] Zhuang T D, Pan Z H, Yao X H. Genetic variability and nucleus model evolvement of *Coix L. generic* [J]. *J Plant Resour Envir* (植物资源与环境), 1994, 3(2): 16-21.
[6] Lu P, Zuo Z M. Classify study on resource of Guangxi *Coix L.* [J]. *Guangxi Agric Sci* (广西农业科学), 1996(2): 81-84.
[7] *Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae, Agendae Academiae Sinicae Edit. Flora Reipublicae Popularis Sinicae* (中国植物志) [M]. Tomus 10(2). Beijing: Science Press, 1997.
[8] Lu P, Zuo Z M. Discover and identify of Guangxi *Coix aquatica* Roxb. [J]. *Guangxi Agric Sci* (广西农业科学), 1996 (1): 18-20.
[9] Huang X F, Lu P, Zhu Y X, et al. Ecotype, variety and value in use of *Coix lachrma-jobi* in China [J]. *J Crop Germpl Resour* (作物品种资源), 1995(4): 4-8.
[10] Ma J X, Pan Z H, Liu X T, et al. Analysis of genetic diversity and taxonomic relations among two species and one rarity of *Coix L.* [J]. *J Plant Resour Envir* (植物资源与环境), 1999, 8(4): 11-16.
[11] Du W J, Li G Q, Zhao X M. Study on chromosome nucleus model of *Coix L.* in China [J]. *J Shanxi Agric Univ: Nat Sci* (山西农业大学学报:自然科学版), 1999, 19(2): 97-100.
[12] Han Y H, Li D Y, Li Y C, et al. Cytogenetic identification of a new hexaploid *Coix aquatica* cyto-type [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 2004, 46(6): 724-729.
[13] China Medicinal Materials Parent Company, Chinese Academy of Surveying and Mapping. *China Medicinal Materials Resource Atlas* (中国药材资源地图集) [M]. Beijing: Science Press, 1996.
[14] Cheng C B. Protection and utilization of job's tears resources in Guangxi [J]. *Guangxi Agric Sci* (广西农业科学), 2003, (3): 10-13.
[15] Zhao Y J, Yang J S, Zhang Y M, et al. Study on economy figure and quality comparative of *Coix lachrma-jobi* in vary producing area [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(9): 694-697.
[16] Huang X F, Cui S, Gao J Y, et al. Evaluate variety of *Coix lachrma-jobi* resource in south of Qin's mountainous area [J]. *Guizhou Agric Sci* (贵州农业科学), 1995, 23 (Suppl): 22-27.

蚓激酶的研究与临床应用

闫峻¹, 汤立达²

(1. 天津中医学院, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 蚓激酶作为中药地龙(即蚯蚓)的主要抗凝、溶栓成分,经动物实验及临床观察证实具有良好的纤溶、抗凝、溶栓和改善血流变等药理作用,并取得了较理想的结果。与同类药物比较,蚓激酶具有不良反应小、安全性高、疗效较显著、生产成本低等优势。国内外的学者对蚓激酶进行了大量的研究,现就蚓激酶基本的理化性质、生化方面、作用机制、临床应用等的研究成果做一简要综述,总结其中存在的问题并对前景作出展望,以期能有助于今后对蚓激酶的进一步研究开发和利用。

关键词: 抗凝活性; 蚓激酶; 蚯蚓

中图分类号: R282.74

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)02-0295-04

收稿日期: 2005-06-28

作者简介: 闫峻(1979—), 女, 天津市人, 硕士学位, 主要研究方向为中药药理学专业。

Tel: (022)81396699 E-mail: bobbie-yan@163.com

Study and clinical application of lumbrokinase

YAN Jun¹, TANG Li-da²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Key words: anticoagulative activity; lumbrokinase; earthworm

蚓激酶(lumbrokinase)是从蚯蚓中提取的具有纤溶和/或纤溶酶原激活作用的一组丝氨酸蛋白酶。蚓激酶作为新一代的溶栓药,具有广阔的应用前景。本文就蚓激酶基本的理化性质、生化方面、作用机制、临床应用等的研究成果作一简要综述,总结其中存在的问题并对前景作出展望,以期能有助于今后对蚓激酶的进一步研究开发和利用。

1 理化性质

早在 20 世纪 20 年代, Frederice 就报道了蚯蚓溶解纤维蛋白的作用。1983 年, Mihara 等从蚯蚓蛋白粗提物中分离到了 6 种蛋白水解酶, 将这些酶共同命名为 lumbrokinase (LK), 即蚓激酶^[1]。蚓激酶亦称蚯蚓纤溶酶(EFE)。

目前认为, LK 是一组相对分子质量为 $2 \times 10^4 \sim 4 \times 10^4$ 、 $pI 3 \sim 5$ 、具有纤溶酶活性的丝氨酸蛋白酶。它具有许多相似的特性: ①热稳定性: 对热较稳定。在 55℃ 以下放置 1 h, 酶活力基本不变; 超过 60℃ 时, 酶活力迅速下降; 当温度达到 70℃ 时, 酶已完全失活。②酸稳定性: 其作用的 pH 范围较宽。在 pH 4~11 活力变化很小, pH 8~9 时该酶稳定性最好, 活力较高^[2]。

Mihara 等^[3]从粉正蚓中提取出一种具有强纤溶活性的酶, 并对该酶进一步分离纯化得到 F-I (分为 F-I-0、F-I-1、F-I-2), F-II, F-III (分为 F-III-1、F-III-2), 认为这些酶属于同工酶, 且至少来自 4 种不同的基因。其中 F-III-1、F-III-2 的纤溶活性较强。CHO 等^[4]也从蚯蚓中纯化出 6 种蚓激酶组分 ($F_1 \sim F_6$), 该 6 种单体酶对于酪蛋白底物的水解活性在 11.3~167.5 U/mg 不等, 活性顺序依次为 $F_2 > F_1 > F_5 > F_6 > F_3 > F_4$ 。纤维蛋白平板法测定 6 种组分的纤溶活性范围为 20.8~207.2 U/mg, 顺序依次为 $F_6 > F_2 > F_5 > F_3 > F_1 > F_4$ 。这 6 种酶最适温度为 50℃, 最适 pH 值为 4~12。该 6 种酶 N-端前 20~22 个氨基酸残基序列具有高度同源性。

2 生化方面的研究

2.1 结构的确定: 蛋白质的作用取决于结构, 因此对 LK 结构的研究一度成为焦点之一。在 LK 结构确定上, 中国处于领先地位, 已成功地确定了 LK 的结构, 这为设计研发新的溶栓药物奠定了分子基础。通过 X 射线衍射法, 确定了 EFE-a 组分的 3D 结构, 相关数据已载入 PDB (protein data bank)。

2.2 酶学性质: 不同品种蚯蚓和不同纯化方法分离出的酶的性质存在差异性。王雪英^[5]等从野生环毛蚓中分离纯化的蚯蚓纤溶酶组分除能作用于蛋白质底物外, 还能水解某些合成底物(如苯甲酰-L-精氨酸乙酯), 但对 N-乙酰-L-酪氨酸乙酯无水解活性。不同组分的 LK 对不同种类的丝氨酸蛋白酶抑制剂的敏感性存在明显的差异。EFE 对 t-PA 的专一性

底物 S-2288 有水解作用, 说明其对纤溶酶原的激活方式与 t-PA 相似^[6]。体内荧光和灭活实验表明, α -2 巨球蛋白(α -pha2M)是 EFE-III-1 吸收入血后重要的抑制剂之一, 对其有一定的抑制和灭活作用^[7]。

酶活性及稳定性的影响因素有以下几个方面: (1) LK 的活性除了受温度、pH 值的影响外, 金属离子 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 对此酶有一定的抑制作用, Hg^{2+} 对其有强烈抑制作用, 而 Ca^{2+} 可提高此酶活力^[5]。(2) LK 能够通过化学修饰和固定而增强其稳定性。(3) 合理的饲养及采取适当的方法对其提取和纯化, 能够提高 LK 的纤溶活性。牲畜土壤饲养的蚯蚓比生活在垃圾废物中的蚯蚓的纤溶活性高; 3 种提取方法中, 采用 75% 乙醇提取出的 LK 活性最高, 其次是 0.9% NaCl 溶液, 而 10% 蔗糖溶液最低。

2.3 基因克隆、重组与表达: Dong 等^[8]用 RT-PCR 技术克隆了 EFE-3 的 cDNA, 它包括一个编码 247aa 且含有 741 个核苷的开放式阅读框架; 将重组 EFE-3 基因和其天然形式的基因分别表达于大肠杆菌 *E. coli* 和非洲青猴肾细胞 (COS-7) 中, 得到的表达蛋白均具有纤维蛋白溶解活性。Sugimoto 等^[9]克隆了 6 种同工酶中具有强纤溶活性的 LK (F-III-2、F-III-1) 的 cDNAs, 以研究它们的稳定性与结构之间的关系。F-III-2 和 F-III-1 的 cDNAs 分别由 1011 和 973 bp 组成, 分别包括编码 245aa 和 246aa 的开放式阅读框架, N-端分别有 7 个和 8 个 aa 的信号肽。孙兆军等^[10]通过 RT-PCR 从蚯蚓体内获得蚓激酶基因(命名为蚓激酶 PI₂₃₉), 将 PI₂₃₉ 全基因转染至 BHK 细胞, 未能产生有化学活性的蛋白质; 为确认该基因在 BHK 细胞中的表达以及对细胞的影响, 构建了成熟肽与绿色荧光蛋白融合的表达质粒 pEGFP-239, 在 PI₂₃₉ 下游融合 EGFP 基因, 通过观察荧光评价其表达及作用, 结果提示 PI₂₃₉ 成熟肽可在 BHK 细胞中表达, 但表达产物对细胞产生一定的毒性作用。梁慧颖等^[11]以合成的蚓激酶 cDNA 突变体为目的基因, 构建了乳腺组织特异性表达载体 pIbCP-LK-neo 和含有两个目的基因拷贝的表达载体 pIbCP-LK-LK, 以山羊乳腺作为生物反应器, 在稳定泌乳期于乳腺组织分别注射以上两种表达质粒。结果显示, 注射了蚓激酶表达质粒的山羊奶具有明显的纤溶活性, pIbCP-LK-LK 蚓激酶在奶中的表达高于 pIbCP-LK-neo。首次实现了 LK 在山羊奶中的表达, 为通过转基因途径生产 LK 奠定了基础。曹承华等^[12]构建重组表达质粒 pcDNA-3 和 pcDNA-5, 利用 COS-7 细胞进行 LK 基因片段 F-3 和 F-5 的瞬时表达, 并对培养液上清进行活性检测, 实现了 2 个基因的表达, 表达产物具有一定的纤溶活性。

3 作用机制

大量体内外实验表明多数LK具有抗凝、纤溶、抗血栓及溶血栓作用。姜东胜等^[13]利用动物体内和体外不同的实验模型研究发现用赤子爱胜蚓纤溶酶给动物ig或iv,均表现出显著的抗血小板聚集效应,表明此纤溶酶在一定程度上具有抗凝血作用。张津等^[14]采用iv给药方法,观察LK对SD大鼠纤溶激活因子t-PA及其抑制物PAI-1的急性作用,以探讨LK的纤溶增强作用。结果发现给药后PAI-1活性被显著抑制($P<0.01$),t-PA活性则明显增强($P<0.01$),并呈现剂量依赖关系。此外,体外观察表明:LK具有明显的激活纤溶酶原作用,且有一定的浓度依赖性。证明LK具有增强纤溶的特性,iv给药作用快速而肯定。正常和高凝大鼠igLK后,高岭土部分凝血激酶时间(KPTT)明显延长,优球蛋白溶解时间明显缩短;体外血栓形成仪测定显示血栓长度、质量均明显减少;纤溶酶原水平明显降低;大鼠血浆t-PA活性升高($P<0.05$),与纤溶酶原水平降低呈明显负相关。在培养的大鼠肺微血管内皮细胞中加入LK(50~200 mg/L)后,上清液中t-PA活性明显升高($P<0.01$),呈量效依赖关系;但PAI活性无明显变化。因此认为LK能部分抑制体内凝血途径,激活纤溶酶,后者又与t-PA活性升高有关^[15]。孙悦平等以家兔急性肺动脉栓塞为模型,经颈iv含有¹²⁵I标记的栓子,研究药物溶栓作用的强度。结果表明,经十二指肠一次给予600~2 000 U/kg LK,在给药3 h后LK对家兔急性肺栓塞有明显的溶栓作用。以大鼠脑缺血为模型研究LK对脑缺血损伤中免疫反应的影响的试验中,免疫组化法观察给药组缺血位点的阳性细胞数明显少于模型组,提示LK可以明显减少脑缺血损伤中的免疫反应^[16]。牛血管内皮细胞的实验结果显示,LK有刺激血管内皮细胞释放t-PA的作用^[17]。临床研究表明,LK有利于脑梗死的治疗。治疗组较对照组KPTT延长,t-PA活性及D-二聚体水平增加,同时纤维蛋白原明显减少,而蛋白酶抑制剂(PI)及PAI活性无明显差异。其作用也与抑制体内凝血通路及增加t-PA活性有关^[18]。何执中等^[19]采用动静脉旁路血栓形成抑制实验法检测LK的体内抗栓活性,并与尿激酶作比较,结果显示LK的体内抗栓活性比尿激酶作用显著。

有关LK对凝血过程及凝血因子的影响,报道不尽一致。有人认为,LK对凝血过程的影响仅表现为对内、外源性凝血系统的后期阶段起作用,其对凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ无明显影响^[20],但对纤维蛋白原(凝血因子Ⅰ)的水平有显著影响。亦有实验提示,LK也有降解凝血因子Ⅰ、Ⅷ的作用。

综上所述,LK的作用机制主要是:(1)直接降解纤维蛋白和纤维蛋白原。LK与纤维蛋白具有特殊亲和力,不仅水解富含纤溶酶原的纤维蛋白,还可以水解不含纤溶酶原的纤维蛋白;另外还可直接水解纤维蛋白原,使其成为纤维蛋白,从而溶解血栓。(2)间接激活纤溶酶原形成纤溶酶,起到纤溶酶原激活物的作用。(3)刺激血管内皮细胞释放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。

4 临床应用方面

1995年,LK由国家卫生部批准生产,以其降低血液黏稠度、减少血小板聚集、改善微循环、体内外良好的溶栓抗凝作用且不良反应小的优势,已大量应用于临床,治疗多种血栓性疾病,并取得较好的疗效。

LK主要用于治疗心脑血管疾病,包括缺血性脑病、冠心病、纤维蛋白原和血小板聚集增高症等。黄占东等^[21]观察了LK对脑梗死的疗效。结果显示LK组基本治愈率38%,总有效率90%;对照组(右旋糖酐40加川芎嗪)分别为15%及73%,差异显著($P<0.05$)。LK组治疗后血液流变学各指标及三酰甘油明显降低,梗死面积明显缩小($P<0.01$),与对照组比较差异非常显著($P<0.01$)。盛爱珍等^[22]采用多中心、双盲、安慰剂对照的方法治疗缺血性脑血管病恢复期的患者,结果显示LK治疗可使血纤维蛋白原降低($P<0.01$),43.1%患者D-二聚体转为阳性,血小板聚集率降低($P<0.01$),红细胞计数、血细胞比容、血小板计数也有轻度降低,不良反应发生率为3.83%,因此LK可作为治疗和预防缺血性脑血管病的安全性药物之一。刘俊等^[23]比较了蚓激酶胶囊与丹参片对冠心病心绞痛病人的疗效。结果蚓激酶胶囊组对症状和心电图ST-T波改善的总有效率分别为98%和70%,丹参组依次为50%和37%,差异显著($P<0.01$);并且蚓激酶胶囊组能有效地降低血黏度。因此认为蚓激酶胶囊是一种安全有效的治疗冠心病心绞痛药物。

此外,LK还可用于治疗糖尿病、肺心病、视网膜静脉阻塞、肾病综合征、梅尼埃病、突发性耳聋等。

5 存在问题

虽然LK作为新一代溶栓药已广泛用于临床,并取得了较满意的疗效,但是在许多环节仍存在着问题。首先,这些溶栓成分具体的作用机制及在体内代谢方面的研究仍比较匮乏,甚至显得有些滞后于对其提取分离技术的研究。其次,制剂类型需要进一步改进,以提高临床使用的安全性和有效性。目前使用的多为蚓激酶肠溶胶囊制剂,有文献报道其在质量及生产上存在一定弊端,用胃溶胶囊生产LK肠溶微丸可增强质量的稳定性,降低生产成本^[24]。此外,应该争取制备单一的组分,以提高产品的质控标准。

6 展望

心脑血管疾病是危害人类健康和生命的主要疾病,血栓的形成则是致病的主要原因之一。动物实验及临床观察均证实LK具有良好的纤溶、抗凝、溶栓和改善血流变等药理作用,并得到了较理想的结果。LK与同类药物比较,具有不良反应小、安全性高、疗效较显著、生产成本低等优势。随着基因工程的发展,有望开发生产出蚓激酶单一成分的基因工程制品。加强对其药物机制包括毒理方面的阐明,并结合基因工程方面的研究成果,加以改进,开发更有效、更安全的新剂型,必将在心血管领域具有广阔的应用前景。

References:

- [1] Mihara H, Akazawa T. Fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm [J]. *Thromb Haemost*, 1983, 50: 258-263.
- [2] Li J H. Progress in the studies and application of lumbrokinase [J]. *Acta Acad Med Jinzhou* (锦州医学院学报), 2004,

- 25(5): 58-60.
- [3] Mihara H, Sumi H, Yoneta T, *et al.* A novel fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm, *Lumbricus rubellus* [J]. *Jpn J Physiol*, 1991, 41(3): 461-472.
- [4] Cho I H, Chol E S, Lim H G, *et al.* Purification and characterization of six fibrinolytic serine-proteases from earthworm *Lumbricus rubellus* [J]. *Biochem Mol Biol*, 2004, 37(2): 199-205.
- [5] Wang X Y, Wu X B, Xu F C. Purification and some properties of fibrinolytic enzyme from *Pheretima* [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 2003, 10(2): 88-91.
- [6] Wu J X, Zhao X Y. Advances in earthworm fibrinolytic enzyme research [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生物药物杂志), 2004, 25(5): 1-4.
- [7] Wu C, Li L, Zhao J, *et al.* Effect of alpha2M on earthworm fibrinolytic enzyme 1-1 from *Lumbricus rubellus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2002, 31(1-3): 71-77.
- [8] Dong G Q, Yuan X L, Shan Y J, *et al.* Molecular cloning and characterization of cDNA encoding fibrinolytic enzyme-3 from earthworm *Eisenia foetida* [J]. *Acta Biochim Biophys Sin* (生物化学与生物物理学报), 2004, 36(4): 303-308.
- [9] Sugimoto M, Nakajima N. Molecular cloning, sequencing, and expression of cDNA encoding serine protease with fibrinolytic activity from earthworm [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65(7): 1575-1580.
- [10] Sun Z J. Lumbrokinase from earthworm-cloning and its effect of BHK cells [J]. *Chin J Biochem Mol Biol* (中国生物化学与分子生物学报), 2002, 18(6): 776-779.
- [11] Lian H Y. Construction of mammary gland specific expression vectors of lumbrokinase and their expression [J]. *Commun High Technol* (高技术通讯), 2005, 15(1): 66-69.
- [12] Cao C H. Expression of lumbrokinase genes in eukaryotic cell COS-7 [J]. *Bull Acad Mil Med Sci* (军事医学科学院院刊), 2004, 28(3): 218-220.
- [13] Jiang D S. The study on pharmacological effect of fibrinolytic components of earthworm on platelet aggregation in rats [J]. *J Cap Univ Med Sci* (首都医科大学学报), 1994, 15(4): 291-294.
- [14] Zhang J, Liu H B. Experimental study on the effect of lumbrokinase on fibrinolysis in rats [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2004, 20(5): 891-892.
- [15] Zhang G P, Jin H M. Anticoagulative and fibrinolytic effects of lumbrokinase and their relation to tissue plasminogen activator [J]. *Chin J Geriatr* (中华老年医学杂志), 1998, 17(6): 366-369.
- [16] Zhang X, Zhang J, Kuang P, *et al.* The effect of lumbrokinase on P-selectin and E-selectin in cerebral ischemia model of rat [J]. *J Tradit Chin Med Res*, 2003, 23(2): 141-146.
- [17] Xu J M. *In vitro* pharmacological properties of fibrinolytic enzymes extracted from the earthworm (*Eisenia foetida*) [J]. *Acta Acad Med Shanghai* (上海医科大学学报), 1992, 19(1): 1-4.
- [18] Jin L, Jin H, Zhang G, *et al.* Changes in coagulation and tissue plasminogen activator after the treatment of cerebral infarction with lumbrokinase [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2000, 23(2-4): 213-218.
- [19] He Z Z, Guo H F. Separation and purification of earthworm fibrinolytic enzyme and the study of anti-thrombosis activity [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2001, 22(6): 284-286.
- [20] Wang H W. Effect of earthworm plasminogen activator on coagulation and fibrinolysis systems [J]. *Tianjin Med J* (天津医药), 1991, 19(2): 73-75.
- [21] Huang Z D, Li Z W, Zhang W X. Lumbrokinase in treating cerebral infarction [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2000, 19(6): 453-455.
- [22] Sheng A Z. Study of the effects of lumbrokinase on fibrinogen, D-dimmer & platelet aggregation on patients with ischemic cerebral vascular disease [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2002, 11(1): 82-84.
- [23] Liu J, Zhou L M, Ren Y. Lumbrokinase Capsule vs *Salvia miltiorrhiza* Tablet in treating coronary disease with angina pectoris [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 1999, 18(1): 17-19.
- [24] Liu X H. The manufacture of micro-pill for intestines dissolution of lumbrokinase [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2004, 11(9): 804-805.

日本中医药专利分析及中日专利体系的比较

陈朝晖¹, 黄春春¹, 何 岚²

(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 中山大学生命科学院, 广东 广州 510089)

摘要: 日本作为对中医药接受较早、接受程度较高的专利大国来讲, 研究其中医药专利对于了解国际中医药研究及发展现状有较大的意义。着重分析了日本中医药专利的类型、分布情况、申请国家、申请单位等信息, 并分析了日本中医药专利市场及中医药在日本的发展情况。最后, 将中日专利体系做个简单的比较, 从而为中国同行去日本申请中医药专利提供帮助。

关键词: 日本; 中医药; 专利

中图分类号: R2-18

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)02-0298-03

Patent analysis of traditional Chinese medicine in Japan and comparison of Sino-Japan patent systems

CHEN Zhao-hui¹, HUANG Chun-chun¹, HE Lan²

(1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. School of Life Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China)

Key words: Japan; traditional Chinese medicine; patent