

菲牛蛭的研究进展*

The Development of Studies on *Poecilobdella manillensis*

周维官¹,周维海²,关建聪²,黄宗英²,陈业良¹

ZHOU Wei-guan¹,ZHOU Wei-hai²,GUAN Jian-cong²,HUANG Zong-ying²,CHEN Ye-liang¹

(1. 广西科学院生物研究所,广西南宁 530007;2. 南宁市科康生物科技公司,广西南宁 530007)

(1. Biological Institute of Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. Nanning Keyken Biotechnology Co. Ltd., Nanning, Guangxi, 530007, China)

摘要:综述菲牛蛭 (*Poecilobdella manillensis*) 的人工养殖技术、营养价值与化学成分、活性成分、药效学研究及临床应用、毒性与有害物质等方面的研究进展。菲牛蛭具有较高的营养价值,同时在临床上具有抗凝血、溶血栓、抗血小板聚集、降低血脂和改善血液循环等作用,并且未见明显毒副作用,是一种极具发展潜力的药用动物。

关键词:菲牛蛭 养殖技术 天然水蛭素 药理作用 毒性

中图分类号:S966.9,R282.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-7378(2010)01-0074-04

Abstract: Research advances in the artificial rearing technology, nutritive value, chemical constituent, active ingredient, toxicology, pharmacodynamics and clinical application of *Poecilobdella manillensis* are stated in this paper. It suggests that *P. manillensis* has high higher nutritional value and pharmacological activity clinically, such as antithrombotic, anticoagulant, antiplatelet, reducing blood-lipid and improving blood circulation, without obvious toxicology side effects. *P. manillensis* has been considered to be an extreme potential medicinal animals.

Key words: *Poecilobdella manillensis*, artificial rearing technology, hirudin, pharmacological effect, toxicity

菲牛蛭 (*Poecilobdella manillensis*) 别名马尼拟医蛭,俗称金边蚂蟥,隶属于无吻蛭目、医蛭科、牛蛭属,是目前常见吸血类水蛭中个体较大的品种,以吸吮人和畜等血液为生,生活于水田、水沟或池塘里。菲牛蛭主要分布于广西、广东、海南和福建等省区,国外见于菲律宾、泰国和越南等东南亚低于海拔500m的地区^[1]。

现代科学研究表明,水蛭发挥药效的物质基础是其体内的天然水蛭素^[2],而天然水蛭素是迄今为止所发现的物质中最强的特异性天然抗凝血物质,

对人类心脑血管疾病尤其是脑血栓等血栓性疾病有特效^[3]。然而水蛭素是一种分泌型生物活性物质,仅存在于吸血水蛭(如菲牛蛭)头部的唾液腺及其所分泌的唾液中^[4-7],因此,自天然水蛭素的作用被人们发现的100多年以来,科技界一直被“自然界中能够提取天然水蛭素的资源实在太少了”的错误观点所左右(的确,能提取天然水蛭素的吸血水蛭仅分布于华南的少数几个省区,分布范围较窄)。因而,严重地影响了吸血水蛭的开发利用。但是由于近几年来国内心脑血管疾病用药的需要,人们又陆续开始对以菲牛蛭为代表的吸血水蛭进行了较多的研究。

本文将近年来有关菲牛蛭的人工养殖技术、营养价值与化学成分、活性成分、药效学研究及临床应用和毒性与有害物质等方面的报道进行简要的概述,旨在为菲牛蛭开发利用提供基本资料。

收稿日期:2009-11-11

作者简介:周维官(1962-),男,副研究员,主要从事特种动物的养殖及其产品研发工作。

* 广西自然科学基金项目(桂科自 0728052)资助。

1 人工养殖技术

1.1 养殖方式与越冬

在自然环境条件下,将非牛蛭置于室内,以活兔身上的血液为饵料,对刚孵化出的非牛蛭幼蛭进行饲养,经过5~6次吸血,历时14~19个月的生长发育,有些个体开始性成熟。非牛蛭生长动态曲线是一跳跃曲线,即生长速度与其周围环境温度密切相关,当气温在12℃,水温10℃时,部分非牛蛭开始活动;当气温在13~15℃,水温12~15℃时,大多数非牛蛭活动;当气温在15℃以上,水温14℃以上,所有非牛蛭都活动;当气温在21℃以上,水温19℃以上时非牛蛭最活跃。当气温在7℃,水温6.5℃,非牛蛭全部不活动而进入冬眠状态^[8]。非牛蛭适合在中性偏酸(pH值为5.8~7.7)的水环境中生长,配制人工饲养水体时可以通过 HCO_3^- 来调节水体pH值^[9]。

一般认为,水蛭为冷血变温的水生动物,生长在水里,一方面可采用养鱼的养殖方式进行人工养殖,另一方面其越冬是在水中进行,这都是一种错觉。采用垄沟式对非牛蛭进行人工养殖时,其生长速度和成活率都明显高于池塘式和水泥池式(即单纯的水体养殖,下同),池塘式的又好于水泥池式的,这说明在人工养殖非牛蛭时应首选垄沟式,其次是池塘式,水泥池式不适用于人工养殖非牛蛭^[10]。同时非牛蛭的产蛭和越冬都是在湿润的土壤里进行的,在土壤中越冬的成活率为89.3%,而在水中越冬的成活率为0%,说明非牛蛭是在土壤中越冬而不是在水中越冬的^[10,11],这刚好与人们的传统想法相反。

1.2 疾病防治

由于非牛蛭自身没有完善的体温调节机能,因此其体温是不恒定的,会随外界气温的变化而变化,即当外界气温升高时其体温随之升高,当外界气温降低时其体温也随之降低,这就使得其疾病的发生与恒温动物有本质的区别。一般情况下,非牛蛭的细菌性疾病以条件性疾病为主,较常见的条件性病原菌是嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)和奇异变形杆菌(*Protues mirabilis*),它们对氨曲南、新霉素和环丙沙星等药物敏感。用板蓝根和三黄药浴治疗效果较好,治愈率可达80%左右^[12]。

对非牛蛭种苗的消毒可以防治其疾病的发生,并提高养殖成活率,但是在实际工作中,非牛蛭对常用药物和常用水产消毒剂均较敏感,高锰酸钾不宜作为非牛蛭的防治药物,生石灰由于品质和浓度配

置不易掌握而存在风险应慎用,而强氯精可以作为防治非牛蛭疾病的有效药物^[13]。非牛蛭幼体对3种消毒剂的敏感性依次为:碘制剂>聚维酮碘制剂>氯制剂;其安全浓度(SC)大小依次为:氯制剂>聚维酮碘制剂>碘制剂,分别为0.009ml/L、0.003ml/L和0.002ml/L。通过比较3种消毒剂认为,氯制剂和聚维酮碘制剂是幼蛭培育中较理想的消毒药物,但使用时要准确掌握用量^[14]。

2 营养价值与化学成分

非牛蛭为无脊椎软体动物,其体内含有17~19种氨基酸,总量高达73.11%以上,其中8种人体必需的氨基酸含量占氨基酸总量在33.53%以上,这些氨基酸在非牛蛭体内发挥着特殊的生理功效,直接参与合成各种酶、激素、调节人体内代谢的平衡。在测定出的氨基酸中,天门冬氨酸、甘氨酸、亮氨酸等含量较高,这类氨基酸在非牛蛭活血化瘀的功效中起到了十分重要的药理作用^[15~17];同时,天冬氨酸、谷氨酸、甘氨酸和丙氨酸又是风味氨基酸,是一种很好的食品和烟草添香剂^[18]。经对微量元素的测定和脂肪酸的提取结果表明,非牛蛭体内均含有Ca、Cr、Cu、Fe、Mg、Mn、V、Zn 8种元素,其中Ca、Mg是人体所必需的常量元素;Zn、Mn、Cu、Fe元素是人体内必需的微量元素。非牛蛭的抗癌作用与其所含有的这些微量元素有关,并且Fe、Mg、Zn的含量符合抗癌药物中的微量元素含量范围^[19,20]。实验共鉴定了非牛蛭16个组分,占脂肪酸总量的92.52%,其中饱和脂肪酸占60.17%,不饱和脂肪酸占32.35%。饱和脂肪酸主要有硬脂酸、棕榈酸、肉豆蔻酸等;不饱和脂肪酸主要包括油酸、11-二十碳烯酸等。其中含量最多的是十六烷酸,达到23.78%,其次是9-十八碳烯酸,含量为12.53%;11-二十碳烯酸含量为11.75%。可见非牛蛭中脂肪酸的种类及其含量都相当丰富,它们具有调节人体脂质代谢、治疗和预防心脑血管疾病等功效^[20]。此外,非牛蛭体内的黄嘌呤含量较高,而尿嘌呤和次黄嘌呤含量则较低^[21]。

3 活性成分

非牛蛭发挥药效的物质基础是存在于其头部唾液腺及其所分泌唾液中的抗凝血物质,而这种物质是分泌型的,只有当非牛蛭在吸血时才分泌出来并混于血液中,以防止血液凝固,便于吸血,同时维持吸入的血液在肠道内不凝固。因此,非牛蛭的抗凝活

性以头部最强,其次是其全体,最弱的是去头的尾部,同时干品活性低于鲜品活性,约为鲜品的1/2,可见菲牛蛭晾干后,对活性有较大的影响^[22]。

以广西菲牛蛭消化液的提取液为原料,分离出2种抗凝物质:菲牛蛭素A(BDA)和菲牛蛭素B(BDB),BDA Mr约为15200,等电点为3.97;BDB Mr为14600,等电点为4.61。它们对凝血酶具有极强的抑制作用,具有广阔的应用前景^[23]。以菲牛蛭提取物为主要原料,将其直接与适当辅料混合后充填入肠溶胶囊内,在25℃、相对湿度60%条件下贮存6个月,抗凝血酶、抗胰蛋白酶和抗糜蛋白酶活性基本不变^[24]。

4 药效学研究及临床应用

4.1 抗凝作用

菲牛蛭抗凝血活性的强弱(即天然水蛭素含量)是衡量其质量好坏的最主要指标之一。《中国药典》2005年版1部已收录了用Markwardt凝血酶直接滴定法作为水蛭抗凝血活性的法定检测方法^[25],因此对水蛭及其复方制剂可以使用这种方法检测其天然水蛭素的含量,以确定这些产品的质量,而在这以前的各版《中国药典》对水蛭只有定性鉴别而没有定量测定。

研究发现,菲牛蛭和日本医蛭(*Hirudo nipponica* Whitman,它在分类上与菲牛蛭同属于医蛭科不同属的吸血蛭类品种)的抗凝血活性远远大于非吸血水蛭的宽体金线蛭(*Whitmania pigra* Whitman),而非牛蛭的活性又稍强于日本医蛭,其中菲牛蛭的抗凝血活性分别是日本医蛭和宽体金线蛭的1.19倍和12.2倍^[26~29]。

4.2 抗栓和溶栓作用

不论是菲牛蛭提取物还是菲牛蛭冻干粉,它们均具有很强的抗血栓和溶栓作用,其作用强度依次为菲牛蛭冻干粉>日本医蛭冻干粉>欧洲医蛭冻干粉>宽体金线蛭冻干粉,而非牛蛭头部段冻干粉的溶栓作用较强于其全身冻干粉,从而说明了其生物活性成分主要集中于头部^[30,31]。同时,菲牛蛭还有很强的抗血小板聚集作用^[28]。

4.3 降血脂和对血液流变学的影响

作者用菲牛蛭干粉对高脂血症鹌鹑进行试验,以测定其血脂和改善血液流变学效果,结果发现试验组的TC、TG、LDL-C、HDL-C均显著低于模型对照组($P < 0.01$),全血粘度(高切)红细胞刚性指数和红细胞压积均显著低于模型对照组($P < 0.01$),

从而证明菲牛蛭可降低血脂,同时对血液流变学均有改善作用。

4.4 活体菲牛蛭在临床上的应用

由于活体水蛭可以分泌一种生物多肽类的水蛭素,它可以有效地扩张血管、降低血液粘稠度、减少血管阻力、降低血小板凝集性、减少血管壁脂质的沉积及抵抗炎症。采用活体菲牛蛭吸血疗法对救治皮瓣静脉淤血非常有效,这充分体现了其作用直接、行之有效的鲜明特点,适宜在整形美容外科及相关学科中推广应用^[32]。

5 毒性与有害物质

吴志军等^[16]对菲牛蛭冻干粉进行急性毒性试验的结果表明,其LD₅₀大于10g/kg,未见明显毒副作用,同时其重金属和有机氯、有机磷农药残留量较低,可以考虑作为一种新药用资源而加以研究。但是作者多批次对广西境内的野生菲牛蛭活体进行干燥、粉碎后送广西分析测试研究中心进行检测,结果都发现铅或砷或两者同时超过中药材限量的要求,如作为中药材直接使用,可能会对人类的健康造成威胁。作者严格按照国家药监局发布的《中药材生产质量管理规范(试行)》的要求,对拟选择的养殖区进行包括大气污染程度、土壤与水质农药残留量、重金属含量在内的环境质量调查、测定和分析,确定养殖区域后严格按照“菲牛蛭规范化养殖标准操作规程”(SOP)进行人工养殖,养殖出来的菲牛蛭干品经广西分析测试研究中心检测,符合WM2-2001《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》的要求。

同时,作者还采用了创新的方法诱导活体菲牛蛭分泌唾液即天然水蛭素粗品,然后以这些唾液为原料再进行提取其活性物质,这样就可以避免水蛭躯体、内脏、污物等直接进入食品或药材,最大限度地减少了水蛭体内残留的有害物质如重金属、农药等进入人体内,从而保证了食用者的健康。经广西分析测试研究中心反复检测,用上述方法提取到的活性物质不仅其重金属含量符合食品标准的要求,同时还完全保留了菲牛蛭的药效成分。

6 结束语

综上所述,菲牛蛭是一种极具发展潜力的水生动物资源,具有良好的食用价值、保健价值和药用价值,其活性提取物天然水蛭素在化妆品领域具有广阔的市场前景。

广西具有得天独厚的地理位置优势,其地处低

