



### 三斑海马的化学成分研究

乔方良, 夏天爽, 张成中, 蒋益萍, 辛海量

#### Study on chemical constituents of *Hippocampus trimaculatus* Leach

QIAO Fangliang, XIA Tianshuang, ZHANG Chengzhong, JIANG Yiping, XIN Hailiang

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202212032>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 群海绵 *Agelas* sp. 的化学成分研究

Studies on the chemical constituents from marine sponge *Agelas* sp.

药学实践与服务. 2017, 35(5): 419-421,437 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.008

#### 枸骨茎抗炎活性成分研究

Anti-inflammatory chemical constituents from the stem of *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt

药学实践与服务. 2018, 36(4): 358-361,368 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.016

#### 西沙群岛隋氏蒂壳海绵 *Theonella swinhoei* 的化学成分研究

Chemical constituents from the marine sponge *Theonella swinhoei*

药学实践与服务. 2018, 36(1): 55-60 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.011

#### 百蕊草亲水性化学成分研究

Study on hydrophilic chemical constituents from *Thesium Chinensis* Turcz

药学实践与服务. 2018, 36(3): 270-273 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.017

#### 中国南海山海绵 *Mycale* sp. 的化学成分研究

Study on chemical constituents of sponge *Mycale* sp. from the South China Sea

药学实践与服务. 2017, 35(4): 308-314 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.006

#### 中国西沙群岛沐浴海绵的化学成分研究

Chemical constituents from *Spongia* sp., a marine sponge in Xisha Islands

药学实践与服务. 2017, 35(4): 315-320,382 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.007



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

## · 论著 ·

## 三斑海马的化学成分研究

乔方良<sup>a</sup>, 夏天爽<sup>a</sup>, 张成中<sup>b</sup>, 蒋益萍<sup>a</sup>, 辛海量<sup>a</sup> (海军军医大学药学院: a. 生药学教研室; b. 中药鉴定教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 研究三斑海马的化学成分。方法 采用乙醇提取和硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 葡聚糖凝胶柱色谱、反相 C<sub>18</sub> 柱色谱等方法对三斑海马化学成分进行分离纯化, 通过理化性质、波谱数据和文献对比, 对得到的化合物进行结构鉴定。结果 从三斑海马中分离得到 8 个化合物, 分别鉴定为: L-苯丙氨酸 (1)、丙氨酸 (2)、肌苷 (3)、胆固醇 (4)、N-乙酰基酪胺 (5)、尿嘧啶 (6)、D-甘露醇 (7)、河豚素 (8)。结论 化合物 5、7、8 为首次从三斑海马中分离得到。

**[关键词]** 三斑海马; 化学成分; 提取分离; 结构鉴定

**[文章编号]** 2097-2024(2023)09-0540-04

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202212032

Study on chemical constituents of *Hippocampus trimaculatus* Leach

QIAO Fangliang<sup>a</sup>, XIA Tianshuang<sup>a</sup>, ZHANG Chengzhong<sup>b</sup>, JIANG Yiping<sup>a</sup>, XIN Hailiang<sup>a</sup> (a. Department of Pharmacognosy; b. Department of Chinese Medicine Identification, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the chemical constituents of *Hippocampus trimaculatus* Leach. **Methods** After extracted with ethanol, *Hippocampus trimaculatus* Leach was isolated and purified by silica gel column chromatography, Sephadex LH-20 gel column chromatography, and reversed-phase C<sub>18</sub> column chromatography. The structures of compounds were identified by physical and chemical properties, spectral data and literature comparison. **Results** Eight compounds were isolated from *Hippocampus trimaculatus* Leach and identified as L-phenylalanine (1), alanine (2), inosine (3), cholesterol (4), N-acetyltyramine (5), uracil (6), D-mannitol (7), tetrodotoxin (8), respectively. **Conclusion** Compounds 5, 7, 8 are isolated from *Hippocampus trimaculatus* Leach for the first time.

**[Key words]** *Hippocampus trimaculatus* Leach; chemical constituents; extraction and separation; structure identification

海马为海龙科动物线纹海马 (*Hippocampus kelloggi* Jordan et Snyder)、刺海马 (*H. histrix* Kaup)、大海马 (*H. kuda* Bleeker)、三斑海马 (*H. trimaculatus* Leach) 或小海马 (海蛆) (*H. japonicus* Kaup) 的干燥体。性温, 味甘、咸, 归肝、肾经, 具有温肾壮阳, 散结消肿的功效<sup>[1]</sup>。现代研究表明, 海马含有氨基酸、甾体、脂肪酸、微量元素和磷脂等化学成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、性激素样作用和增强机体免疫力等多种药理活性<sup>[2]</sup>。目前, 我国中药材市场上的海马品种众多, 且不同品种的海马化学成分和药理作用存在差异, 因此深入研究不同品种海马的外观及内在差异, 使海马资源得到合理利用显得十分重要。何旭辉等<sup>[3]</sup>发现不同品种海马在鳃盖的嵴纹和头冠处有较明显的区别, 使用微

性状鉴别法能够简单快捷的区分出不同品种的海马。陈璐<sup>[4]</sup>通过海马的本草考证、鉴别及药用品种、化学成分检查项等研究, 建立了稳定可控的海马质量评价方法, 为《中国药典》中海马内容的补充提供了参考依据。闫珍珍等<sup>[5]</sup>从营养价值和功能性成分方面分析, 三斑海马具有高蛋白、低脂肪的特征, 且雌海马氨基酸营养价值优于雄性; 除尿苷含量低于雄性外, 雌海马的胆甾醇和次黄嘌呤含量均高于雄性, 该研究发现为特异性开发海马产品提供了科学依据。陈梦等<sup>[6]</sup>使用 DNA 条形码分子鉴定技术表明 COI、16 S rRNA、ATP6 序列作为条形码均可以鉴定三斑海马及其他混伪品海马药材, 为保障海马临床用药安全提供了新的技术手段。三斑海马作为我国较为常见的一种海马, 资源丰富, 在浙江、广东、海南等沿海地区均有分布<sup>[7]</sup>。为进一步明确三斑海马的化学成分, 更合理地开发利用海马资源, 本文以三斑海马为研究对象, 对其化学成分进行研究, 从三斑海马乙醇提取物中分离鉴定了 8 个化合物 (图 1), 分别为: L-苯丙氨酸 (化

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2019YFC1711000)

**[作者简介]** 乔方良, 硕士研究生, Email: 1956714565@qq.com

**[通信作者]** 蒋益萍, 硕士, 高级实验师, 研究方向: 中药活性成分及其作用机制研究, Email: msjyp@163.com; 辛海量, 博士, 教授, 研究方向: 中药鉴定、资源、药理学研究, Email: hailiangxin@163.com

合物 1, 图 1A)、丙氨酸(化合物 2, 图 1B)、肌苷(化合物 3, 图 1C)、胆固醇(化合物 4, 图 1D)、*N*-乙酰基酪胺(化合物 5, 图 1E)、尿嘧啶(化合物 6, 图 1F)、

D-甘露醇(化合物 7, 图 1G)、河豚素(化合物 8, 图 1H)。其中,*N*-乙酰基酪胺、D-甘露醇、河豚素为首次从三斑海马中分离得到。

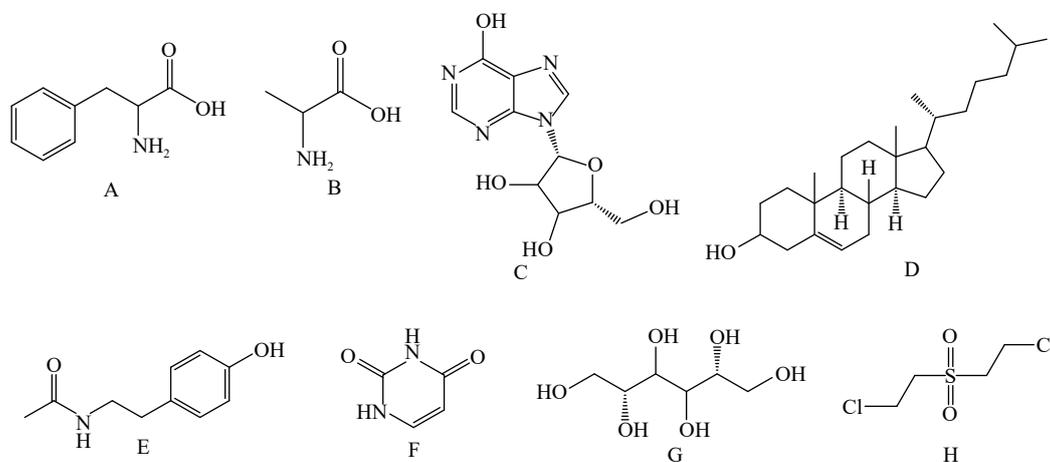


图 1 三斑海马分离出的 8 种化合物结构

## 1 材料和方法

### 1.1 样品

实验用海马药材购自安徽亳州药材市场,经海军军医大学辛海量教授鉴定为海龙科动物三斑海马(*Hippocampus trimaculatus* Leach)的干燥体。

### 1.2 仪器与试剂

Bruker DRX-600 MHz 核磁共振仪(TMS 内标,德国 Bruker 公司);1290 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);柱层析硅胶、GF<sub>254</sub> 薄层色谱硅胶(青岛海洋化工厂);Sephadex LH-20 葡聚糖凝胶(GE Pharmacia 公司);ACE 3 C<sub>18</sub>-PFP 色谱柱(3.0 mm×150 mm, 3.0 μm, 美国 Agilent 公司);其余试剂为分析纯。

### 1.3 提取分离

干燥三斑海马药材 1.74 kg,剪碎后 10 倍量 95% 乙醇浸泡过夜,85 °C 加热回流提取 3 次,每次 2 h,10 倍量 70% 乙醇加热回流提取 2 次,每次 2 h,合并提取液,65 °C 减压浓缩至无醇味。提取物经硅胶柱色谱分离,依次用石油醚、石油醚-乙酸乙酯(20:1、10:1、5:1)、乙酸乙酯、乙酸乙酯-甲醇(10:1、5:1、1:1)、甲醇洗脱,薄层色谱检测,合并相同流份后,得到 H-1 ~ H-9 共 9 个组分。

H-1 ~ H-3 组分合并后经硅胶柱色谱(乙酸乙酯-甲醇 10:1、5:1、2:1)分离,葡聚糖凝胶柱色谱纯化得到化合物 1(11 mg)。H-4 ~ H-6 组分合并,经硅胶柱色谱(石油醚-乙酸乙酯 10:1、5:1、1:1)分离,合并较纯斑点,再经反相 C<sub>18</sub> 柱,葡聚糖凝胶柱色谱(40% 甲醇)纯化 2 次,硅胶柱色谱分离得到化

合物 2(19 mg)和化合物 3(39 mg)。H-7 和 H-8 组分合并后甲醇溶解,溶解部分经反相 C<sub>18</sub> 柱分离,收集 7-1 至 7-7 共 7 个组分。7-1 经硅胶柱色谱(乙酸乙酯-甲醇 1:1)分离,反相体系分离,葡聚糖凝胶柱色谱(40% 甲醇)纯化 2 次,再经硅胶柱色谱纯化,培养结晶析出白色固体,得到化合物 8(9 mg)。7-2 经硅胶柱色谱(乙酸乙酯-甲醇 1:1)分离,葡聚糖凝胶柱色谱(45% 甲醇)纯化 2 次,得到化合物 4(15 mg)和化合物 5(7 mg)。7-4 经硅胶柱色谱(乙酸乙酯-甲醇 1:1)分离,再经反相 C<sub>18</sub> 柱色谱(10% 甲醇),葡聚糖凝胶柱色谱,硅胶柱色谱(二氯甲烷-甲醇 2:1)纯化,得到化合物 7(6 mg)。H-9 组分经硅胶柱色谱(乙酸乙酯-甲醇 1:1),反相 C<sub>18</sub> 柱色谱(10% 甲醇),葡聚糖凝胶柱色谱分离后,合并较纯斑点,析出固体过滤,得到化合物 6(9 mg)。三斑海马提取分离过程见图 2。

## 2 结构鉴定

化合物 1 为白色粉末,分子式为 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ : 7.38 (2H, dd, *J*=7.4, 6.8 Hz, H-3', 5'), 7.33 (1H, t, *J*=6.9 Hz, H-4'), 7.27 (2H, dd, *J*=7.4, 6.8 Hz, H-2', 6'), 3.93 (1H, dd, *J*=7.9, 5.2 Hz, H-2), 3.24 (1H, m, H-3a), 3.06 (1H, m, H-3b); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, D<sub>2</sub>O) δ : 36.4 (C-3), 56.1 (C-2), 127.7 (C-4'), 129.1 (C-3', 5'), 129.4 (C-2', 6'), 135.1 (C-1'), 173.9 (C-1)。该化合物核磁共振数据与参考文献<sup>[8]</sup>基本一致,确定化合物为 L-苯丙氨酸(L-phenylalanine)。

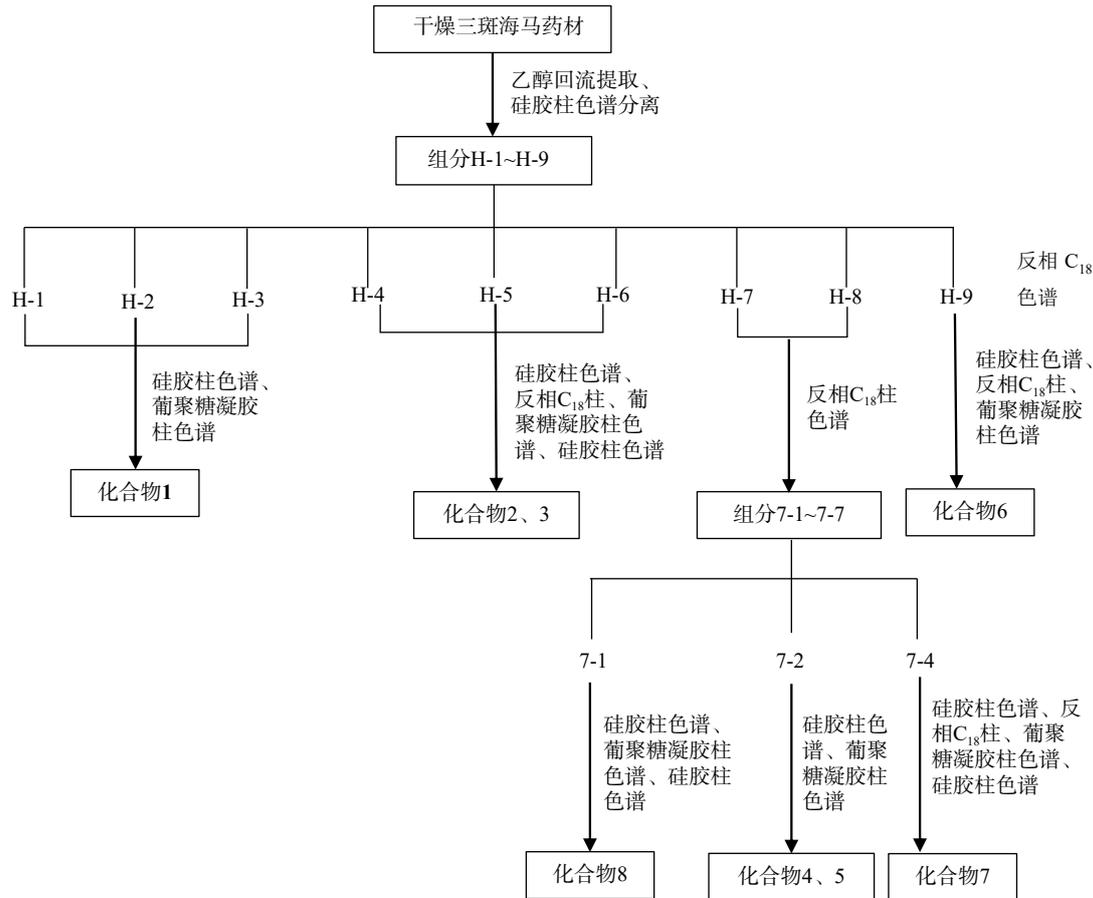


图2 三斑海马提取分离流程图

化合物2为白色固体,分子式为 $C_3H_7NO_2$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$ : 3.70 (1H, q,  $J=6.4$  Hz, H-2), 1.40 (3H, d,  $J=6.4$  Hz, H-3);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$ : 16.1 (C-3), 50.6 (C-2), 175.8 (C-1)。该化合物核磁共振数据与参考文献<sup>[9]</sup>基本一致,确定化合物为丙氨酸 (alanine)。

化合物3为白色固体,分子式为 $C_{10}H_{12}N_4O_5$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$ : 3.76 (1H, m, H-5'), 3.54 (1H, m, H-5'), 4.21 (1H, m, H-3'), 4.36 (1H, m, H-2'), 6.00 (1H, d,  $J=5.7$  Hz, H-1'), 8.12 (1H, s, H-2), 8.24 (1H, s, H-8);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$ : 61.3 (C-5'), 70.4 (C-3'), 74.1 (C-2'), 85.5 (C-4'), 88.4 (C-1'), 124.2 (C-5), 140.2 (C-2), 146.1 (C-8), 148.4 (C-4), 158.4 (C-6)。该化合物核磁共振数据与参考文献<sup>[10]</sup>基本一致,确定化合物为肌苷 (inosine)。

化合物4为针状结晶,分子式为 $C_{27}H_{46}O$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.37 (1H, m, H-6), 3.55 (1H, m, H-3), 0.68 (3H, s, H-18);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.9 (C-18), 18.7 (C-21), 19.4 (C-19), 21.1 (C-11), 22.5 (C-26), 22.8 (C-27), 23.8 (C-15), 24.3 (C-23), 28.0 (C-25), 28.2 (C-12), 29.7 (C-2), 31.7 (C-8), 31.9 (C-7), 35.8 (C-20), 36.2 (C-22),

36.5 (C-10), 37.3 (C-1), 39.5 (C-24), 39.8 (C-16), 42.3 (C-13), 42.3 (C-4), 50.2 (C-9), 56.2 (C-17), 56.8 (C-14), 71.8 (C-3), 121.7 (C-6), 140.8 (C-5)。该化合物核磁共振数据与参考文献<sup>[11]</sup>基本一致,确定化合物为胆固醇 (cholesterol)。

化合物5为褐色固体,分子式为 $C_{10}H_{13}NO_2$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 6.96 (2H, d,  $J=1.8$  Hz, H-2, 6), 6.68 (2H, d,  $J=1.8$  Hz, H-3, 5), 2.73 (2H, m, H-8), 2.55 (2H, m, H-7), 1.74 (3H, s,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 24.6 ( $CH_3$ ), 38.2 (C-7), 43.6 (C-8), 115.6 (C-3, 5), 129.8 (C-2, 6), 156.4 (C-4), 176.7 (C-10)。该化合物核磁共振数据与参考文献<sup>[12]</sup>基本一致,确定化合物为N-乙酰基酪胺 (N-acetyltyramine)。

化合物6为类白色固体,分子式为 $C_4H_4N_2O_2$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 5.45 (1H, d,  $J=7.5$  Hz, H-5), 7.40 (1H, d,  $J=7.5$  Hz, H-6), 10.81 (1H, br s, NH), 11.00 (1H, br s, NH);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 100.7 (C-5), 142.6 (C-6), 151.9 (C-2), 164.8 (C-4)。该化合物核磁共振数据与参考文献<sup>[13]</sup>基本一致,确定化合物为尿嘧啶 (uracil)。

化合物7为白色固体,分子式为 $C_6H_{14}O_6$ 。 $^1H$

NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 3.80 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.61 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 63.2 (C-1, 6), 69.3 (C-3, 4), 70.9 (C-2, 5)。该化合物核磁共振数据与参考文献<sup>[14]</sup>基本一致, 确定化合物为D-甘露醇(D-mannitol)。

化合物8为白色固体, 分子式为C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.36 (2H, t, *J*=6.6 Hz), 3.19 (2H, t, *J*=6.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 35.4, 47.5。该化合物核磁共振数据与参考文献<sup>[15]</sup>基本一致, 确定化合物为河豚素(tetrodotoxin)。

### 3 讨论

近年来, 海洋生物因其次生代谢产物具有独特的结构骨架和特殊的药理活性受到了广泛关注, 海马作为常见的海洋动物, 同时也是经济价值较高的名贵中药, 药用历史悠久、疗效显著, 备受关注。研究发现, 海马中含有多种化学成分, 包括胆固醇、胆甾-4-烯-3-酮、胆甾-5-烯-3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -二醇等甾体化合物; 苯丙氨酸、丙氨酸、鸟氨酸、牛磺酸等多种氨基酸; SHP-1、HTP-1、HKPLP等多肽类成分; 十四酸、EPA、DHA等脂肪酸类成分, 以及核酸类、糖蛋白、肌酸酐等。药理研究表明, 海马提取物可改善肾阳虚模型动物的体征, 提高性激素水平; 可通过调节NF- $\kappa$ B和MAPK信号通路抑制炎症因子的释放从而发挥抗炎作用; 可通过清除自由基发挥抗氧化作用; 还可增强小鼠巨噬细胞的吞噬能力, 提高免疫力等; 此外, 海马提取物对骨质疏松的防治具有一定的作用, 为动物药抗骨质疏松研究提供了新方向<sup>[2,7,16-19]</sup>。

本研究从三斑海马中分离得到了8个化合物, 其中N-乙酰基酪胺、D-甘露醇、河豚素为首次从三斑海马中分离得到, 进一步明确了三斑海马的化学成分。赵晓喆等<sup>[20]</sup>采用核磁代谢组学技术在三斑海马甲醇提取物中识别出33种化学成分, 其中包括丙氨酸、苯丙氨酸和肌苷。陈璐<sup>[4]</sup>通过HPLC-MS分析得到海马化学成分中含有核酸类成分3种, 即尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤; 此外, 从海马中分离鉴定出的甾体类化合物以胆固醇为主, 占总胆甾醇的59.02%~95.99%。José等<sup>[21]</sup>从溶藻弧菌的菌株M3-10中分离到了N-乙酰基酪胺, 发现其具有较高的细菌群体感应抑制剂的活性, 并且N-乙酰基酪胺可逆转阿霉素耐药白血病P388细胞的耐药性<sup>[22]</sup>, 提示在中药海马中N-乙酰基酪胺可能通过独特的途径参与发挥抗菌抗炎作用。甘露醇是

临床常用的脱水剂, 在治疗脑水肿、降低颅内压等方面发挥重要作用, 具有清除自由基、抗氧化等活性<sup>[23]</sup>, 可能参与中药海马的抗氧化过程。基于海马显著的药效活性, 深入探究海马的药效物质基础, 对中药海马进一步的开发和应用具有非常重要的意义。

### 【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)2020年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 305.
- [2] 陈梦, 陈建真, 葛宇清, 等. 海马化学成分及药理活性研究进展[J]. *中草药*, 2017, 48(19): 4089-4099.
- [3] 何旭辉, 张成中, 黄宝康, 等. 以微观性状鉴别为基础的海马分类研究[J]. *中国海洋药物*, 2021, 40(4): 18-26.
- [4] 陈璐. 中药海马的鉴别与质量标准研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2015.
- [5] 闫珍珍, 张东, 林听听, 等. 雌雄灰海马和三斑海马营养价值与功能性成分对比分析[J]. *食品科学*, 2019, 40(16): 206-212.
- [6] 陈梦, 朱玲燕, 黄真, 等. 三斑海马及其混伪品的DNA条形码分子鉴定研究[J]. *中草药*, 2019, 50(22): 5554-5562.
- [7] 闫珍珍. 灰海马和三斑海马生物化学成分的化学生态学初步研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2019.
- [8] 蔡健, 梁曼颖, 王健娇, 等. 长棘海星中含氮类化学成分研究[J]. *中国海洋药物*, 2021, 40(4): 45-49.
- [9] 吕娜, 沈连刚, 李广志, 等. 康复新液化学成分研究[J]. *中国现代中药*, 2017, 19(4): 488-490.
- [10] 高允, 梁柳春, 王瑞, 等. 美洲大蠊化学成分的研究[J]. *中成药*, 2018, 40(2): 375-378.
- [11] 荆文光, 符江, 刘玉梅, 等. 水蛭的化学成分[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(19): 120-123.
- [12] WU L X, XU X D, CHEN X, et al. Indole and tyramine alkaloids produced by an endophytic actinomycete associated with *Artemisia annua* [J]. *Chem Nat Compd*, 2017, 53(5): 999-1001.
- [13] 罗萍, 舒燕, 朱丽, 等. 黄草乌内生真菌接骨木镰孢菌B10.2次生代谢产物研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(6): 1000-1005.
- [14] Lodonjav M, 罗国勇, 周敏, 等. 食用林地菇的化学成分(英文)[J]. *应用与环境生物学报*, 2014, 20(4): 629-632.
- [15] 王小逸, 付宏征, 林文翰. 河豚的化学成分研究(I)[J]. *中国海洋药物*, 1999, 18(1): 7-10.
- [16] CHEN L, WANG X Y, HUANG B K. The genus *Hippocampus*: a review on traditional medicinal uses, chemical constituents and pharmacological properties[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 104-111.
- [17] 陈慧依, 韦丽君, 苏月明. 淫羊海马散治疗绝经后骨质疏松症75例[J]. *广西中医药*, 2008, 31(6): 17-18.
- [18] 王晓钰. 中药海马的鉴定及抗骨质疏松活性研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [19] 赖立勇, 徐圣焱, 夏天爽, 等. 基于抗氧化机制的中药及其化学成分在骨质疏松中的应用[J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(8): 943-950.
- [20] 赵晓喆, 赵思俊, 田俊生, 等. 基于<sup>1</sup>H-NMR代谢组学比较不同品种海马化学成分差异性[J]. *中草药*, 2018, 49(3): 536-543.

(下转第560页)

用有关,根据实验结果,达比加群酯可改变老年患者 APTT 和 TT 水平<sup>[15-17]</sup>。

服药 1 个月、6 个月后患者肝功能指标(ALT、AST、TBIL、D-D)、肾功能指标(UREA、eGFR)与服药前的差异无统计学意义,提示达比加群酯对肝肾功能无明显的毒性作用;服药 1 个月、6 个月后患者血常规指标(HGB、ESR)在服药前后差异无统计学意义,提示达比加群酯对患者血红蛋白量、红细胞沉降率无显著影响。

患者服药后的不良事件主要表现为胸闷、牙龈出血、消化道出血、血栓形成和脑卒中,并未发生严重出血和威胁生命或器官衰竭的出血。不良事件中较为严重的事件包括 3 例血栓形成和 2 例脑卒中发生,分析这 5 例患者发现,2 例血栓形成患者均存在血脂控制不良现象,1 例体重较大,考虑血栓形成与血脂控制不良和极端体重相关;2 例脑卒中患者年龄分别为 75 岁和 80 岁,属高龄患者,考虑高龄患者肾功能减退,从而导致血药浓度增加<sup>[18]</sup>。近期国内外 Meta 分析<sup>[16-18]</sup>也显示达比加群酯出血事件少、使用安全。因此,基于目前的研究数据,可以认为达比加群酯对老年非瓣膜性房颤患者的安全性良好,适于老年患者使用。

## 【参考文献】

- [1] 杨波. 心房颤动抗凝治疗的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12): 823-826.
- [2] LIP G Y H. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe[J]. *Chest*, 2012, 142(6): 1489-1498.
- [3] KISTLER P M, SANDERS P, FYNN S P, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1): 109-116.
- [4] REIFFEL J A. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology[J]. *Am J Med*, 2014, 127(4): e15-e16.
- [5] 李红. 新型口服抗凝药用于我国老年非瓣膜性房颤患者的安全性及有效性的Meta分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [6] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1): 15-88.
- [7] 中华医学会. 心房颤动基层合理用药指南[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(02): 166-174.
- [8] LIP G Y, NIEUWLAAT R, PISTERS R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-272.
- [9] PISTERS R, LANE D A, NIEUWLAAT R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1093-1100.
- [10] HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2013, 15(5): 625-651.
- [11] CHIN P K, WRIGHT D F, PATTERSON D M, et al. A proposal for dose-adjustment of dabigatran etexilate in atrial fibrillation guided by thrombin time[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(3): 599-609.
- [12] 倪莲芳, 刘梅林, 林箐, 等. 达比加群酯对老年患者抗凝治疗的疗效及影响因素研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(2): 133-136.
- [13] LINDAHL T L, BAGHAEI F, BLIXTER I F, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(2): 371-378.
- [14] 兰博, 胡才友, 杨泽, 等. 老年人心血管用药现状调查研究[J]. *中国老年保健医学*, 2021, 19(4): 5-8.
- [15] 肖帆, 刘远声. 评价达比加群酯和华法林用于持续心房颤动患者的抗凝治疗的疗效及安全性差异[J]. *海峡药学*, 2019, 31(05): 143-145.
- [16] 冯莉, 贾长琪, 李新. 达比加群与利伐沙班在非瓣膜性心房颤动抗凝治疗中的临床监测研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2022, 41(12): 1212-1215, 1220.
- [17] 周明皓. 低分子肝素联合达比加群酯对老年非瓣膜性房颤血栓栓塞的预防效果及安全性分析[J]. *中国处方药*, 2022, 20(12): 121-123.
- [18] 徐蕾, 杨婉花. 达比加群酯抗凝治疗的安全性研究进展[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(11): 781-785.

[收稿日期] 2022-07-08 [修回日期] 2023-04-04

[本文编辑] 陈盛新

(上接第 543 页)

- [21] REINA J C, PÉREZ-VICTORIA I, MARTÍN J, et al. A quorum-sensing inhibitor strain of *Vibrio alginolyticus* blocks quorum-controlled phenotypes in *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(9): 494.
- [22] KUNIMOTO S, XU C Z, NAGANAWA H, et al. Reversal of resistance by *N*-acetyltyramine or *N*-acetyl-2-phenylethylamine

in doxorubicin-resistant leukemia P388 cells[J]. *J Antibiot*, 1987, 40(11): 1651-1652.

- [23] 王芳, 张建虹. 甘露醇药理机制及在脑血管患者中的临床应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(23): 178-181.

[收稿日期] 2022-12-14 [修回日期] 2023-05-13

[本文编辑] 陈盛新