

doi: 10.3969/j.issn.2095-4565.2020.03.010

## 水蛭素功能研究进展

解举民 段卓 周小曼 袁超 苏振宏

(湖北理工学院 医学院,湖北黄石 435003)

**摘要:**水蛭素是从水蛭中提取的一种生物活性物质,具有极强的抗凝血和抗血栓功能。水蛭素在临床上被广泛用于治疗和预防各种心脑血管疾病,研究发现水蛭素对肿瘤、痛风、肾脏疾病等也具有较好的治疗效果。通过文献归纳总结,综述了水蛭素在心脑血管疾病、肿瘤、痛风、炎症、肾脏疾病中的功能,为水蛭素的临床药理学功能研究以及疾病预防与治疗提供指导,为水蛭素类药物研发提供参考。

**关键词:**水蛭素;心脑血管疾病;抗肿瘤;抗炎;肾脏疾病治疗

**中图分类号:**R285.6 **文献标志码:**A **文章编号:**2095-4565(2020)03-0053-05

### Functional Research Progress of Hirudin

XIE Jumin, DUAN Zhuo, ZHOU Xiaoman, YUAN Chao, SU Zhenhong

(School of Medicine, Hubei Polytechnic University, Huangshi Hubei 435003)

**Abstract:** Hirudin is a kind of biological active substance extracted from leeches, which has strong anticoagulant and antithrombotic functions. Hirudin is widely used in clinical treatment and prevention of various cardiovascular and cerebrovascular diseases. Research studies have demonstrated that hirudin has a good therapeutic effect on tumors, gout, kidney diseases and other diseases. In this paper, the functions of hirudin in treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, tumors, gout, inflammation and kidney diseases are summarized through literature collection, which provides guidance for the research on the clinical pharmacological functions of hirudin, disease prevention and treatment, and provides reference for the research and development of hirudin drugs.

**Key words:** hirudin; cardiovascular and cerebrovascular diseases; anti-tumor; anti-inflammatory; treatment of renal disease

水蛭素是从水蛭及其唾液腺中提取出的一种有效生物活性物质,古代就有人发现水蛭可以作为一 种药材,东汉时期《神龙本草经》中有记载“水蛭主逐恶血、瘀血,月闭、破血瘕积累……”。《中华人民共和国药典》中记载

“破血通经,逐瘀消症。用于血瘀经闭,症瘕痞块,中风偏瘫,跌扑损伤,有破血、逐瘀、通经的疗效”。《本草新编》言其“善祛积淤坚痼”。水蛭素是迄今为止发现的一种最强的凝血酶天然抑制剂,具有极强的抗凝血和抗血栓

收稿日期:2019-08-17

基金项目:湖北理工学院人才引进项目(项目编号:19XJK02R);湖北省自然科学基金项目(项目编号:2018CFB406);长江中游矿冶文化与经济社会发展研究中心科研基金(项目编号:2015kyz01)。

作者简介:解举民,讲师,博士,研究方向:Non-coding RNA的生成机制;RNase 抗病毒与抗肿瘤;抗癌肽、抗癌蛋白的功能研究。Email: xiejm922@163.com

形成的作用,近代研究发现其具有良好的抗肿瘤、抗痛风、抗炎等效果。水蛭素具有临床治疗和预防各种心脑血管、肿瘤与痛风等多种疾病的功能。

## 1 水蛭素

水蛭素的使用可以追溯到古埃及,1884年英国 Haycraft 首次发现水蛭咽部具有抗凝血功能的物质;1904年英国科学家 Jacoby 从水蛭唾液中成功分离出这种具有抗凝血功能的活性成分,并将之命名为“水蛭素”;1957年 Markwardt 分离出了较纯的水蛭素;1986年通过基因工程技术首次大量合成水蛭素<sup>[1]</sup>。水蛭素作为水蛭提取物中的主要活性化合物,具有抗凝血和抗血栓的特性,为疾病治疗、临床研究以及药物合成提供了分子靶标和广阔的应用前景<sup>[2]</sup>。利用基因工程生产的水蛭素经蛋白质分离纯化后,可以作为药物使用,是一种有效的凝血酶抑制剂<sup>[3]</sup>。

水蛭素是由65~66个氨基酸残基组成的小分子蛋白质(多肽),相对分子质量为7000 Da,其中含有的3对二硫键,决定了其3级结构的稳定性。天然水蛭素分子的N端拥有5个氨基酸疏水基团,C端为亲水基团富含酸性氨基酸残基。水蛭素性质稳定,在高温、过酸或过碱的条件( $\text{pH} = 1.47 \sim 12.9$ )都不会影响其活性<sup>[4]</sup>。

## 2 水蛭素在心脑血管疾病中的功能

### 2.1 抗凝血

在心脑血管疾病中,高血压严重威胁人类健康。高血压可导致血管壁结构发生改变,损伤内膜,破坏血管内皮的功能,引起动脉粥样硬化,而血液的高凝状态和血管内皮的损伤都对动脉粥样硬化起重要作用。水蛭素可以作用于凝血酶,阻止凝血酶对纤维蛋白原的作用,从而阻止凝血块的形成,有效降低高血压患者的高凝状态;水蛭素还能有效保护血管内皮功能,从而改善高血压病患者的血管功能<sup>[5]</sup>。动脉粥样硬化的发生过程涉及多种细胞和细胞因子的参与,是一类慢性炎症反应性疾病,其中参与动脉粥样硬化的细胞主要包括内皮细胞、单核/巨噬细胞和平滑肌细胞。水蛭素可以逆转血管内皮功能障碍,对血管内皮

具有保护作用。水蛭素通过调节血脂减少脂质浸润,从而抑制平滑肌细胞的增殖、表型转化和迁移等<sup>[6]</sup>。近年来,随着基因工程的发展,重组水蛭素作为一种蛋白质类药物应用于临床治疗疾病,水蛭素可以与凝血酶活性中心紧密结合而灭活凝血酶。实验证明水蛭素能将凝血酶激活纤溶抑制物(TAFI)活化,从而促进纤溶,比肝素等其他抗凝剂的抗凝效果更强<sup>[7]</sup>。水蛭素是继肝素后研发出来的一种新型静脉抗凝剂,其作用机制是抑制凝血酶的活性及凝血活化因子V的活化<sup>[8]</sup>。

水蛭素作用于凝血酶分2个过程,首先是水蛭素C末端的酸性氨基酸残基与凝血酶的碱性部位结合,改变凝血酶的构象,从而阻止凝血酶与底物的结合。其次,这种构象的改变更加促进了凝血酶活性中心与水蛭素N末端的结合。因水蛭素与凝血酶的结合速度比凝血酶与纤维蛋白原的结合速度要快,所以抑制了纤维蛋白的形成。除此之外,水蛭素还能中和与纤维蛋白结合的凝血酶,从而实现抗凝血的功能。水蛭素又可以通过抑制凝血酶诱导的成纤维细胞的增殖,抑制血管内膜的增厚<sup>[9]</sup>。

在动脉粥样硬化形成过程中,血小板的聚集同样发挥着至关重要的作用。水蛭素可以通过抑制凝血酶诱导的血小板激活,抑制血小板的聚集,进而抑制凝血系统。急性心肌梗死疾病治疗的关键是恢复冠状动脉的供血,重组水蛭素作为一种抗凝和抗血小板药物在治疗急性心肌梗死疾病中具有广泛的应用前景<sup>[10]</sup>。

与肝素相比,水蛭素的抗凝效果更好,使用更安全。据报道,肝素在临床上常出现不良反应,如肝素引起的血小板减少症。而水蛭素无明显的毒性和抗原性,只有在使用剂量远远大于抗凝所需的剂量时才会发生明显的出血<sup>[11]</sup>。比伐卢定是合成的20肽水蛭素衍生物,2000年被美国食品和药物管理局(FDA)批准应用于预防血管成型介入治疗不稳定性心绞痛前后的缺血性并发症。另外通过融合靶向序列构建低出血水蛭素有望获得更好的抗凝抗栓药物<sup>[12]</sup>。

### 2.2 抗肺与肝肾的纤维化

水蛭素不仅能抑制凝血酶,还能通过抑制凝血酶引起的TAFI活化,从而促进纤溶<sup>[7]</sup>。水蛭素通过降低PAI-1基因和蛋白表达水平减少肺间质内细胞外基质(ECM)的沉积,抑

制纤维化,从治疗大鼠肺间质纤维化中发现,其治疗作用有明显的剂量依赖性且联合激素使用的治疗效果更佳,为临床拓宽了对特发性肺间质纤维化(IPF)的治疗方法<sup>[13]</sup>。

水蛭素可以缓解肾间质纤维化的作用<sup>[14]</sup>,还可以抗肝纤维化,其作用机制可能是肝纤维化中转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )对肝内细胞外基质的合成和沉积调节起重要作用。而Smad4又在TGF- $\beta$ 信号传导中起关键作用,水蛭素可以下调Smad4 mRNA的表达,从而抑制肝内细胞外基质的增生,发挥抗肝纤维化的作用<sup>[15]</sup>。也可能是通过下调肝脏结缔组织生长因子CTGF mRNA的表达抑制细胞外基质的增生。CTGF是一种重要的促组织纤维化蛋白,CTGF的下调可有效抑制肝纤维化<sup>[16]</sup>。

### 2.3 抗血栓

血栓性疾病严重危害人类的健康,会引发人体内部各个脏器的缺血梗死。血栓的形成与凝血系统、血小板、纤溶系统密切相关。活化部分凝血激酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)是反应凝血功能比较重要的参考指标。研究发现,在对小鼠尾静脉血栓造模后,发现腹腔注射重组水蛭素能明显延长血浆PT,对APTT无影响,提示重组水蛭素是通过外源性凝血系统改善血液的高凝状态<sup>[17]</sup>。

水蛭素在多种血栓性疾病的预防和治疗上具有非常好的效果,例如临床医学中研究出来的药物比伐卢定,它是合成的20肽水蛭素衍生物,是凝血酶的抑制剂,通过抑制凝血酶的活性从而抑制血栓的形成,但这种药物的作用时间比较短,目前只用于心脏介入治疗患者的肝素代用品<sup>[18]</sup>。

### 2.4 降血脂

水蛭素也可以调节脂代谢。研究发现水蛭素可明显降低肝脏指数、脂肪指数和MAD水平,增加SOD活性,下调MCP-1的表达。对高血脂症老鼠模型,水蛭素可明显降低大鼠的体重,调节机体代谢紊乱,有效地抑制脂质在组织中的富集<sup>[19]</sup>。利用重组水蛭素药物治疗动脉粥样硬化小鼠模型,同样发现水蛭素可以抑制小鼠脂质斑块形成,其斑块面积明显下降<sup>[20]</sup>。水蛭素可降低血清总胆固醇(TC)、血清甲状腺球蛋白(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,升高血清高密度脂蛋白(HDL-C)水平,使肝脏脂蛋白酯酶(LPL)和肝酯酶(HL)的活

性升高,有效地调节脂代谢紊乱<sup>[21]</sup>。

中医认为,将水蛭与其他中药组方配伍应用于临床,有祛瘀治瘀之效,在心脑血管等疾病的治疗中发挥重要作用<sup>[22]</sup>,如脉血康胶囊作为中药单方抑制剂,其主要成分为水蛭素,是临床广泛应用的一种抗凝药物,对冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑梗死、下肢深静脉血栓形成等病变具有良好的治疗效果<sup>[23]</sup>。有关水蛭素的复方制剂也有不少文献报道,如与阿司匹林药物联用可以更有效地调节患者的凝血功能<sup>[11]</sup>。

## 3 水蛭素在其他疾病中的功能

### 3.1 抗肿瘤

水蛭素是治疗肿瘤疾病常用的一类药物,有着悠久的药物使用历史。多项研究证实水蛭素对肿瘤细胞生长有抑制和破坏的作用。水蛭素可通过增高人鼻咽癌CNE2细胞中Bax和p21 mRNA的表达,抑制CNE2细胞的增殖<sup>[24]</sup>;水蛭素通过抑制喉癌细胞中PAR-1的表达,干扰VEGF及MMP-2的功能,进而抑制喉癌细胞的侵袭和转移,起到抗肿瘤的作用<sup>[25]</sup>;水蛭素可通过调控VEGF抑制肝癌HepG2细胞的增殖、凋亡、迁移及侵袭,为临床肿瘤治疗提供参考<sup>[26]</sup>。

通过网络药理学的方法对含有水蛭抗肿瘤经方的组方规律、核心配伍中草药等得出水蛭中主要药效成分水蛭素的靶点,参与补体和凝血级联反应,血小板活化通路。肿瘤发生与淤血相关,肿瘤患者普遍存在凝血异常,故推测水蛭素是通过抗凝血、抗血栓途径参与肿瘤的治疗<sup>[27]</sup>。

### 3.2 抗痛风

水蛭是中医里活血化瘀的良药,用其活体治疗痛风性关节炎效果良好<sup>[28]</sup>。利用水蛭吸吮痛风患者的疼痛部位,可有效缓解痛风性炎症反应。其机制是水蛭在吸吮的同时会分泌具有抗凝生物学活性的水蛭素,水蛭素可以稀释致病物质的浓度,也可以将致病物质分解<sup>[29]</sup>。

痛风的临床表现为关节疼痛,水蛭素可显著降低次黄嘌呤引起的高尿酸血症。利用次黄嘌呤构建小鼠高尿酸血症模型中发现水蛭素可以抑制慢性高尿酸血症小鼠肾脏GLUT9的表达,揭示水蛭素有显著的抗尿酸血症的作用<sup>[30]</sup>。

### 3.3 抗炎

水蛭素提取液中含有抗炎酶,水蛭素可以在断指再植模型大鼠中减少炎症因子的表达,抑制细胞凋亡,提高皮瓣的成活率<sup>[31]</sup>。水蛭素可作用于凝血酶,抑制炎症细胞的增殖,也可通过降低NF- $\kappa$ B, MMP-2, MMP-9的表达,抑制炎症的发生<sup>[32]</sup>。

利用脂多糖(LPS)诱导人冠状动脉平滑肌细胞(HCASMC)炎性活化细胞模型,在用紫杉醇水蛭素支架涂层复合物干预后炎性活化TLR4-MyD88通路的关键蛋白表达受到抑制,显著抑制LPS诱导的炎症反应<sup>[33]</sup>。并且,该复合物还能抑制炎性活化过程中NF- $\kappa$ B p56的激活,进而显著抑制下游炎症因子TNF- $\alpha$ , IL-6和IL-1 $\beta$ 的表达<sup>[34]</sup>,水蛭素具有良好的抗炎功能。

### 3.4 提高淤血皮瓣的成活率

随着研究的深入,水蛭素多种生物学功能被揭示,发现还可以减少皮瓣术后的淤血,通过皮下注射天然水蛭素对皮瓣存活有很好的疗效。水蛭素通过与凝血酶结合从而抑制了凝血酶与PARs的结合,下调Bax的表达,以及caspase3的活化水平,抑制细胞凋亡从而提高皮瓣的成活率<sup>[31, 35]</sup>。

### 3.5 有效治疗肾脏疾病

近年来,肾脏疾病的发病率逐渐升高,古代医学认为慢性肾病属于血瘀症范畴。以气虚为主,血瘀为标。水蛭素可有效降低慢性肾病尿蛋白定量、血浆黏度、纤维蛋白原、胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白的指标。水蛭素还通过抗凝、抑制炎症作用,延缓肾脏病的进展,对糖尿病肾病和高血压肾病的肾脏都有一定的保护作用<sup>[36]</sup>。将重组水蛭素/脂质体复合物注入肾病大鼠模型,发现该复合物增加了肾组织中水蛭素的积累量,减轻了大鼠的肾损伤<sup>[37]</sup>。

免疫球蛋白A肾病(IgAN)以IgA和IgG共沉积为特征。水蛭素可以降低IgAN模型中蛋白尿、血清肌酐和尿素氮的水平,改善IgAN模型中凋亡相关蛋白(Caspase3, Caspase9)的表达,通过抑制纤维化和炎症反应来改善IgAN<sup>[38]</sup>,从而有利于肾脏疾病治疗。

## 4 讨论与展望

水蛭素作为目前所发现的最强的天然抗

凝血酶活性物质,在心脑血管疾病,如动脉粥样硬化、血栓等疾病中有很好的治疗效果。在治疗肿瘤、炎症、痛风、肾病等临床疾病上也不断得到应用和发展。目前利用基因工程制备的重组水蛭素药物已经被广泛应用于临床上多种疾病的治疗,例如来匹卢定、地西卢丁重组药物以及水蛭素类似物比伐卢定。但重组水蛭素药物在临床上仍存在一定的缺陷,半衰期短、有一定的出血危险且病人可能会产生抗水蛭素的抗体,若再次使用会产生过敏反应,故对开发新的水蛭素衍生物和重组水蛭素对临床用药有重要意义<sup>[39-40]</sup>。对水蛭素的研究还存在很多亟待解决的问题,其临床药理学、工作分子机制等仍需要研究。

### 参考文献

- [1] FIELDS WILLIAM S. The history of leeching and hirudin[J]. Pathophysiology of Haemostasis, 1991, 21(1): 3-10.
- [2] HENRIOT J M, CHAILLOT B, ROCHETTE L, et al. The medicinal leech *Hirudo medicinalis*: clinical use of the animal and therapeutic prospects of hirudin[J]. Journal De Pharmacie De Belgique, 1990, 45(3): 207-18.
- [3] FAREED J, WALENGA J M, JYER L, et al. An objective perspective on recombinant hirudin[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 1991, 2(1): 135-148.
- [4] 林晓洋. 天然水蛭素分离纯化研究[D]. 南宁: 广西大学, 2007.
- [5] 王继娟, 王维华. 水蛭素对高血压患者凝血功能及内皮功能影响的研究[J]. 新中医, 2019, 51(5): 123-125.
- [6] 张娥, 徐黎栩, 赵统德, 等. 水蛭对动脉粥样硬化发生的相关细胞作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(11): 1184-1188.
- [7] 唐瑜菁. 凝血酶激活的纤溶抑制剂与水蛭素对纤溶的影响[D]. 无锡: 江南大学, 2005.
- [8] 杜文清, 谭成云. 凝血酶抑制剂水蛭素的抗凝作用[J]. 药学进展, 1994(2): 82-86.
- [9] 杨丽娅, 高药. 水蛭素与凝血酶作用的探讨[J]. 西北药学杂志, 2007(2): 95-96.
- [10] 黄震华. 新型抗凝和抗血小板新药——重组水蛭素[J]. 中国新药与临床杂志, 2003(5): 309-312.
- [11] 李超, 张相年, 石磊. 水蛭素及其临床应用[J]. 实用医学杂志, 2007(21): 3458-3459.
- [12] 王维, 宋淑亮, 吉爱国. 低出血性水蛭素衍生物

- [J]. 生命的化学 2011, 31(6):924-928.
- [13] 李红, 谢海彬, 刘敏, 等. 水蛭素对特发性肺间质纤维化大鼠肺组织中纤溶酶原抑制剂-1 (PAI-1) mRNA 及蛋白表达的干预研究[J]. 中医临床研究, 2019(5):1-6.
- [14] 周学锋. 重组水蛭素对肾间质纤维化的治疗作用及其对 FUT8 的影响[C]. 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会 2018 年学术年会论文摘要汇编. 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 重庆: 中国中西医结合学会, 2018: 1.
- [15] 贾彦, 牛英才, 张英博, 等. 水蛭素对大鼠纤维化肝组织 Smad4 mRNA 表达的影响[J]. 陕西中医 2009, 30(1):119-121.
- [16] 贾彦, 牛英才, 张英博, 等. 天然水蛭素对实验性肝纤维化大鼠肝脏结缔组织生长因子 mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药 2009, 20(1):95-97.
- [17] 曹文理, 李菁. 重组水蛭素的抗血栓形成作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志 2018, 34(4):371-374.
- [18] 王胜红. 抗血栓药物临床应用研究[J]. 临床医学研究与实践 2017, 2(10):114-115.
- [19] 高丽娟, 高娟, 胡耀红, 等. 水蛭粉对高血脂症大鼠动脉粥样硬化形成过程的干预机制[J]. 中成药 2014, 36(9):1962-1965.
- [20] 田晋帆, 葛长江, 吕树铮, 等. 重组水蛭素对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块的影响及机制[J]. 中国中西医结合杂志 2015, 35(2):198-203.
- [21] 胡耀红. 水蛭调脂及抗动脉粥样硬化作用机制的研究[D]. 天津: 天津医科大学 2014.
- [22] 黄秋阳, 冷静, 甘奇超, 等. 水蛭及其制剂在脑血管疾病中的应用[J]. 中成药 2019, 41(8):1915-1920.
- [23] 任一欣. 脉血康胶囊对高血压患者踝臂指数的影响[D]. 苏州: 苏州大学 2016.
- [24] 陶义丰, 黄玲莎, 刘冬华, 等. 水蛭素对人鼻咽癌细胞增殖的影响及机制[J]. 山东医药, 2018, 58(33):43-46.
- [25] 杨笑染, 刘为民, 庞康, 等. 重组水蛭素与喉癌细胞 Hep-G2 中 PARI、VEGF、MMP-2 表达的相关性研究[J]. 宁夏医学杂志 2016, 38(12):1120-1122.
- [26] 李先建, 何剑波, 陈闯, 等. 水蛭素对肝细胞癌 HepG2 细胞抑制作用机制探讨[J]. 中国癌症防治杂志 2016, 8(1):7-11.
- [27] 曾洁, 麦荣云, 阮景晟, 等. 基于网络药理学的含水蛭经方抗肿瘤机制研究[J]. 广西医学, 2019, 41(4):467-472.
- [28] 何钱. 活水蛭治痛风性关节炎[N]. 中国中医药报 2014-10-31(5).
- [29] 徐惟永, 邓彭恂, 苏承武, 等. 水蛭生物治疗痛风的效果观察[J]. 蛇志 2014, 26(1):28-29.
- [30] 刘喜华, 赵应学, 周元明, 等. 水蛭素抗痛风作用及其机制研究[J]. 中草药 2018, 49(6):1365-1370.
- [31] 刘涛, 朱宏涛, 戴黎明. 水蛭素调节断指再植大鼠皮瓣成活、血管生成、炎症因子表达的作用[J]. 药物评价研究 2018, 41(1):73-77.
- [32] 徐蕾, 赵宝玲, 唐田坡, 等. 益气化痰中药通过调节 NF- $\kappa$ B 的活性抑制 MMP-2、MMP-9 的表达延缓系膜增生性肾小球肾炎的纤维化进程[J]. 中华中医药杂志 2019, 34(7):3001-3005.
- [33] 李红梅, 王显. 紫杉醇水蛭素支架涂层复合物对 HCASMC 炎性活化过程中 TLR4-M $\gamma$ D88 信号通路的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志 2019, 11(1):94-98.
- [34] 李红梅, 王显. 紫杉醇水蛭素支架涂层复合物对 LPS 诱导的 HCASMC 炎性活化过程中核转录因子 NF- $\kappa$ B p65 及其下游炎症因子的调控作用[J]. 中国循证心血管医学杂志 2018, 10(2):203-206, 217.
- [35] 彭鏊. 水蛭素通过 p38 MAPK/IKK/NF- $\kappa$ B 通路调节大鼠血运障碍皮瓣炎症反应及细胞凋亡相关因子表达的研究[D]. 南宁: 广西医科大学 2016.
- [36] 刘俊鹤, 李洁, 杨洪涛. 水蛭素治疗肾脏病的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2016, 17(2):165-166.
- [37] WANG H, CUI H, LIN L, et al. The effects of a hirudin/liposome complex on a diabetic nephropathy rat model [J]. BMC Complementary and Alternative Medicine 2019, 19(1):118.
- [38] DENG F, ZHANG J W, LI Y, et al. Hirudin ameliorates immunoglobulin A nephropathy by inhibition of fibrosis and inflammatory response [J]. Renal Failure 2019, 41(1):104-111.
- [39] 于敏, 黄一农, 莫炜. 水蛭素及其衍生物研究进展及展望[J]. 药物生物技术 2011, 18(4):351-354.
- [40] 郝艳丽, 刘蓉, 韩伟, 等. 水蛭素的给药途径及其相关剂型研究进展[J]. 中国新药杂志, 2007(8):595-599.

(责任编辑 王书)