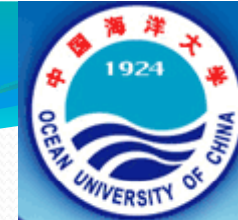




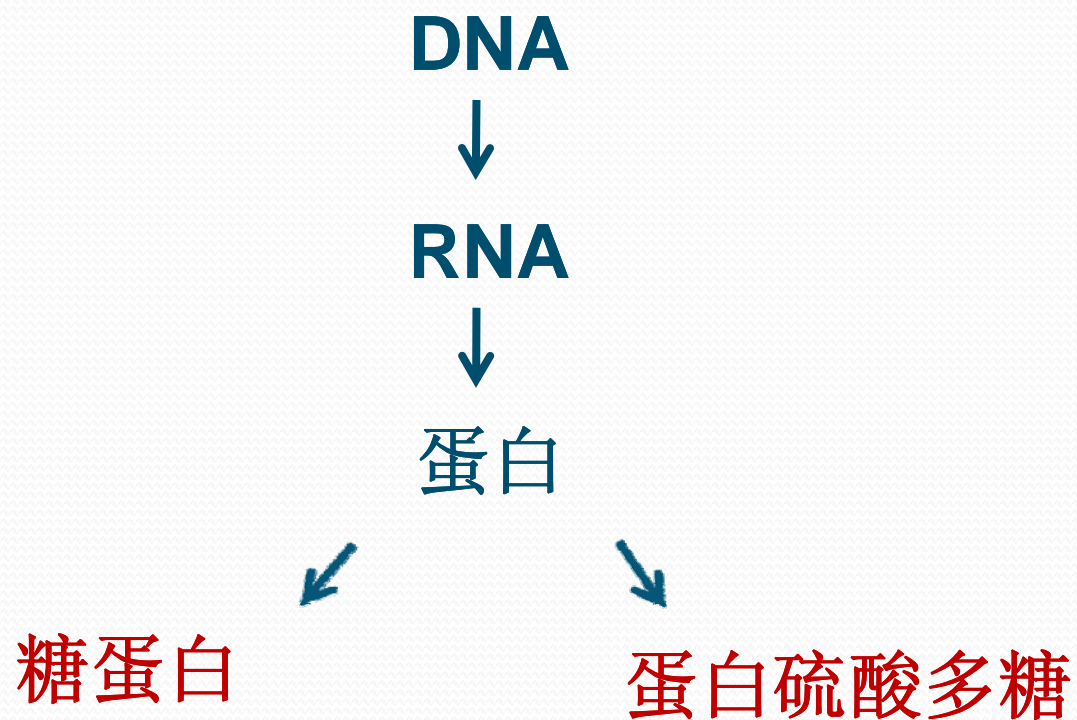
肝素在现代分子生物学与医学的地位及 肝素药效的等价评价

山东省泰山学者海外特聘专家
中国海洋大学“筑峰人才工程”第一层次特聘教授
张丽娟



现代分子生物学的基石：

生物信息的传导





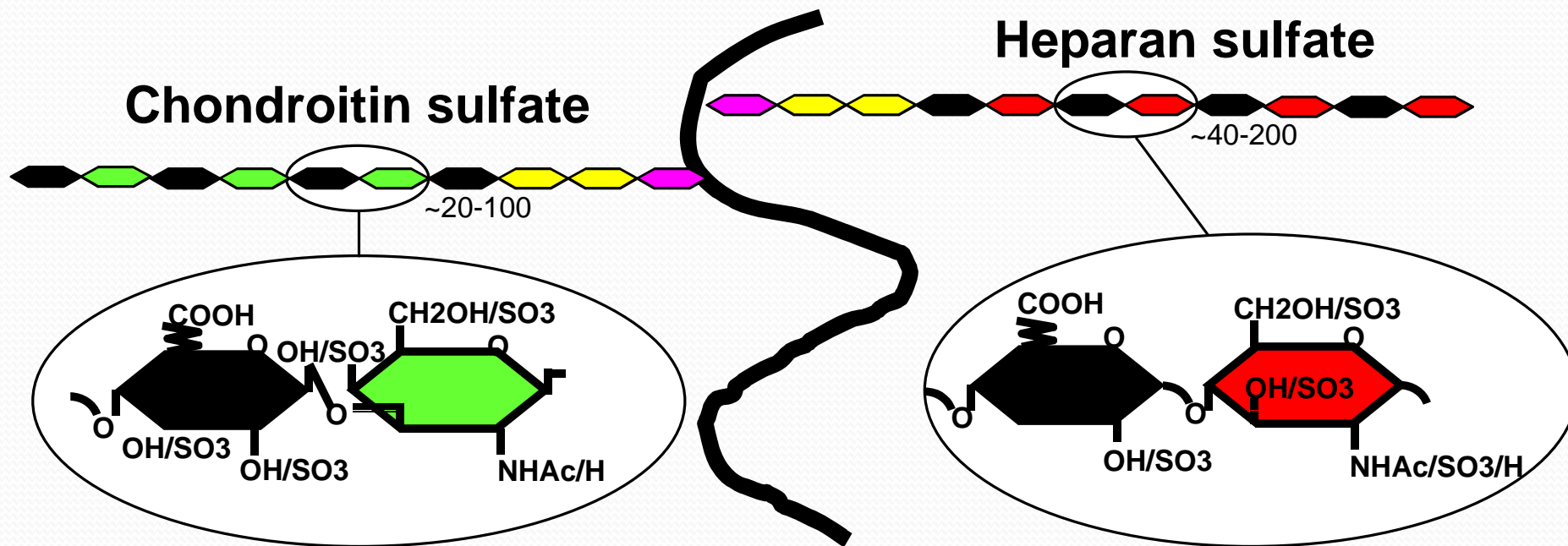
硫酸多糖

- 肝素
- 硫酸乙酰肝素
- 硫酸软骨素
- 硫酸皮肤素

硫酸多糖:

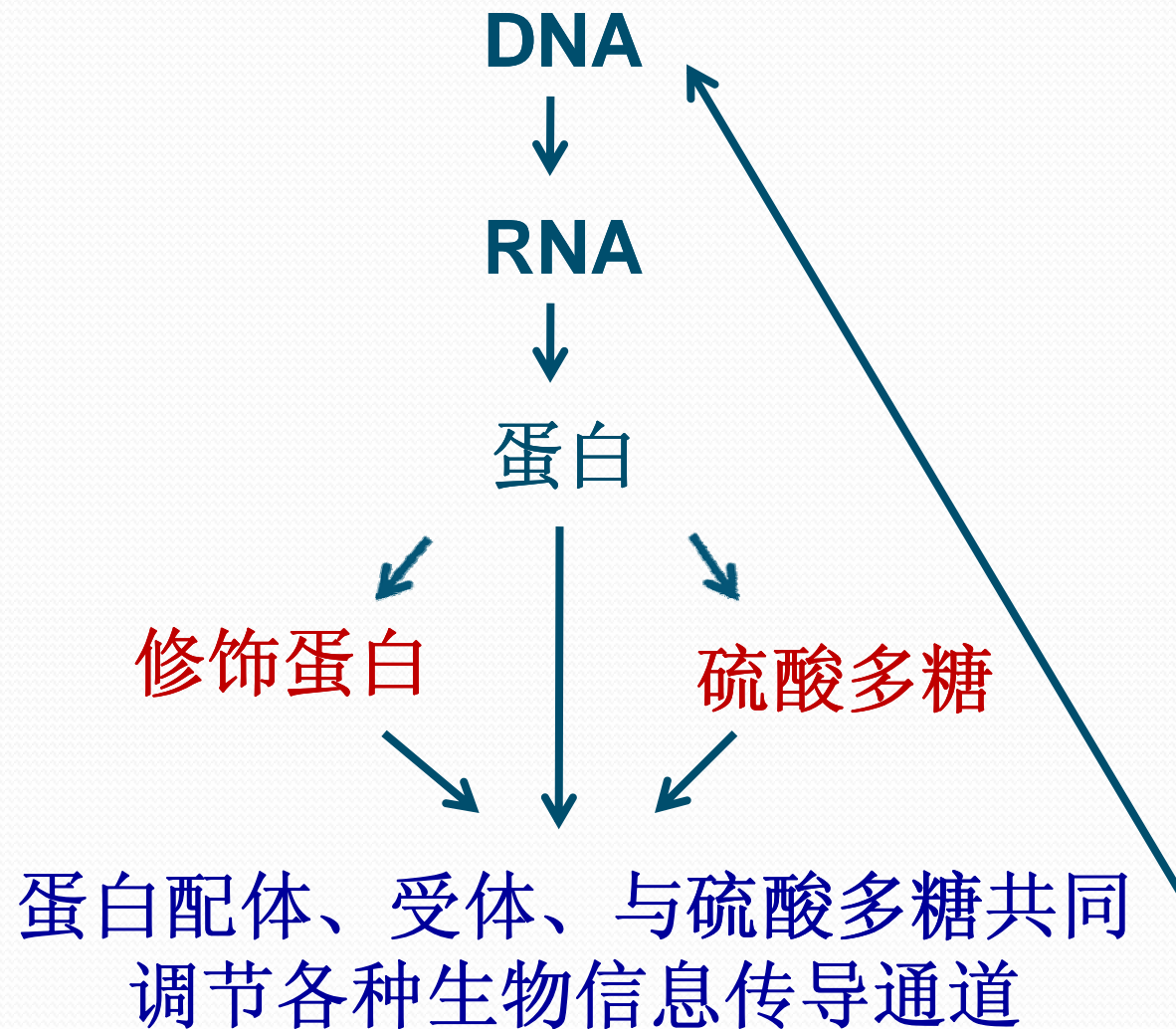
信息密度最密集的生物大分子

Proteoglycan

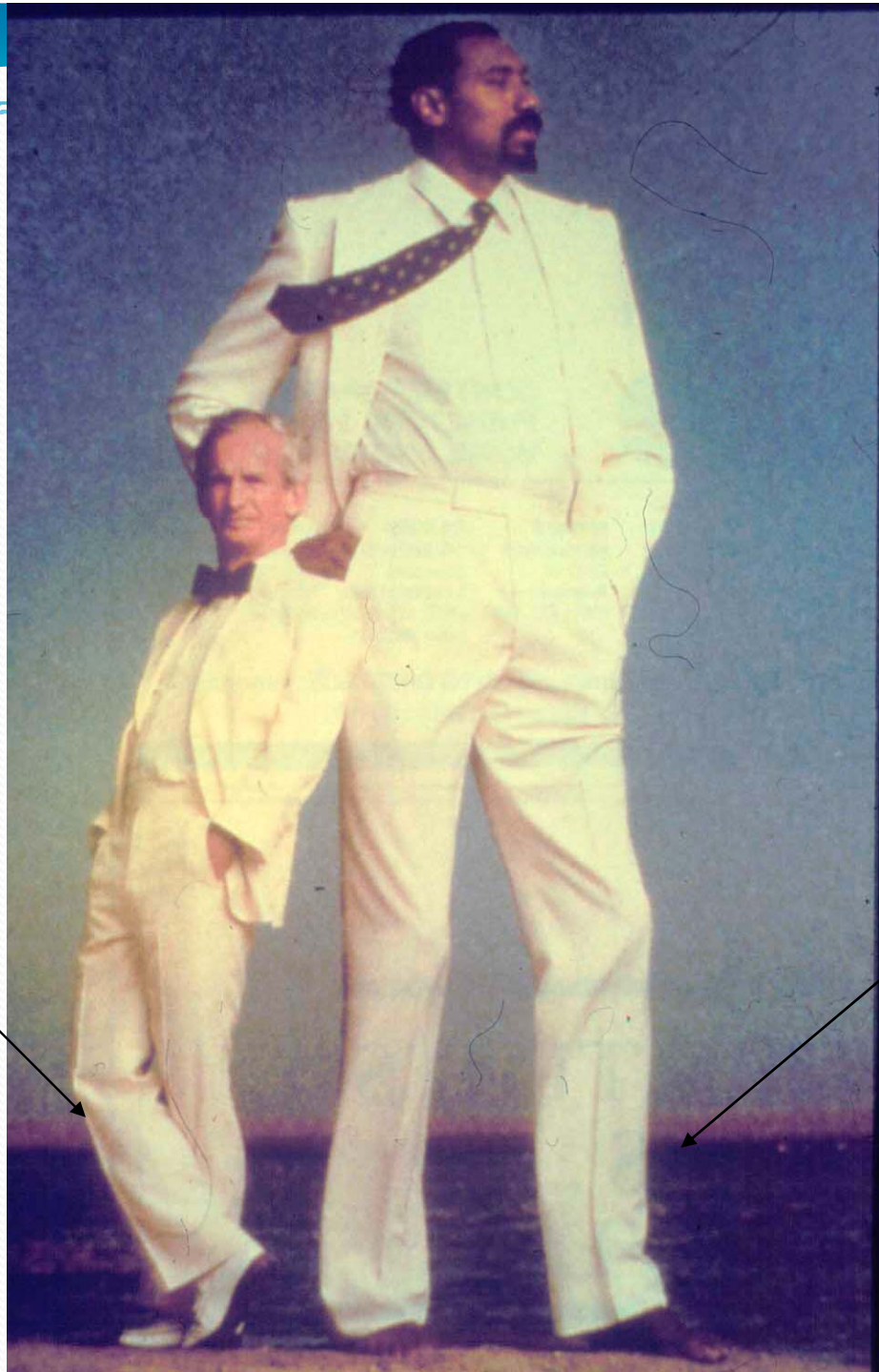


25000 基因, 300000 SNPS,
25000X200 蛋白, 1.77×10^{336} 多糖
 5×10^{22} 星星, 2×10^{21} 沙粒

生物信息传导决定细胞组织生长与系统生态平衡



蛋白硫酸多糖 与身高



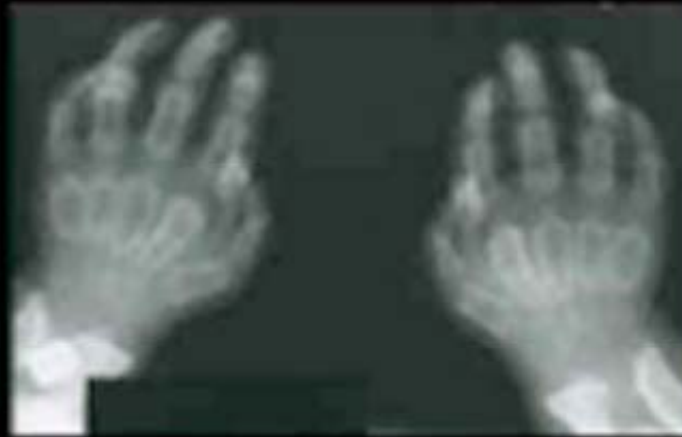
Hereditary multiple
Exostoses
HS Polymerase
Mutation

*Simpson-Golabi-Behmel
Syndrome*
HSPG (Glypican 3)
deletion

蛋白硫酸多糖与体重



硫酸多糖的代谢性疾病



Breakthroughs of the Century

硫酸多糖在现代医学中的地位

MYSTERIOUS HEPARIN

THE KEY TO
OPEN HEART SURGERY

张丽娟已发表的52篇硫酸多糖研究论文

基础研究:

生物合成

多糖结构

对血凝系统的调控

对免疫系统的调控

对FGF, cMet, cRet, VEGF, PDGF 信号通路的调控

与各种疾病关系:

癌症

风湿性关节炎

Apert 综合症

红斑狼疮

肝素诱导的血栓形成综合症

拇指内收&马蹄内翻足综合征

腭裂

登革病毒感染

老年痴呆

肝素调节各种层次的生物信息传导系统



与肝素相作用的生物信息传导分子

Morphogens

Activin
BMP-2, -4
Chordin
Sonic hedgehog
Frizzled-related peptides
Sprouty peptides
Wnt (1-13)

Growth factor binding proteins (BP)

Follistatin
IGF BP-3, -5
TGF- β BP
Noggin

Anti-angiogenic factors

Angiostatin
Endostatin
PF4

Collectins

SPA, D
MBP

Antimicrobial peptides

PR-39
Bac 5, 7
 β defensin

Growth factors and receptors

EGF family
Amphiregulin
Betacellulin
Heparin-binding-EGF
Neuregulin
FGFs (1-23)/FGFRs
PDGF/PDGFR
GDNF/cRet
VEGFs/VEGFRs
HGF/cMet
TGF β 1,-2

ECM components

Fibrin
Fibronectin
Interstitial collagens
Laminins
Pleiotropin (HB-GAM)
Tenascin
Thrombospondin
Vitronectin
Fibrillin
Tropoelastin

Energy balance

Agouti signaling peptide
Agouti-related protein
ApoB, E
Lipoprotein lipase
Triglyceride lipases

Tissue remodeling

Tissue plasminogen activator
Plasminogen activator inhibitor-1
Protease nexin I
TIMP-3

Complement proteins

All 25 proteins

Coagulation/anticoagulation

Antithrombin III
Heparin cofactor II
Leuserpin
Tissue factor pathway inhibitor
Thrombin

Proteinases

Neutrophil elastase
Cathepsin G
MCP-4, -5
Carboxypeptidase A

Unclassified

Acetylcholinesterase
HIP
Thyroglobulin
Cyclophilin A
23 types of amyloids
Superoxidase dismutase
glucose-6-phosphate isomerase

Cell adhesion molecules

E, L, P-selectins
MAC-1
N-CAM
PECAM

Chemokines

C-C, e.g. MIP-1a,
RANTES
CXC, e.g. IP-10, IL-8

Cytokines

GM-CSF
IL-2,-3,-4,-5,-7,-12
Interferon γ
Kininogen
TNF- α

Viral and parasite

Coat proteins

HIV-1 tat
HIV-1 gp41, 120
HSV gB, gC, gD
HHV-6 gp65
HHV-8 gK8.1A
Circumsporozoite

肝素的副作用

Epidural or spinal hematoma

Hemorrhage

Elevations of serum aminotransferases

Pain

Hematoma

Ecchymosis

Erythema

Anemia

Fever

Nausea

Edema

Dyspnea

Confusion

Diarrhea

Pneumonia

Atrial fibrillation

Heart failure

Local reactions at the injection site (i.e., skin necrosis, nodules, inflammation, oozing)

Systemic allergic reactions (i.e., pruritus, urticaria, anaphylactoid reactions)

Vesiculobullous rash

Thrombocytosis

Thrombocytopenia with thrombosis

Hyperlipidemia

Hyperlipidemia with marked hypertriglyceridemia

Ataxia

Decreased motility

Cyanosis

Coma

Death

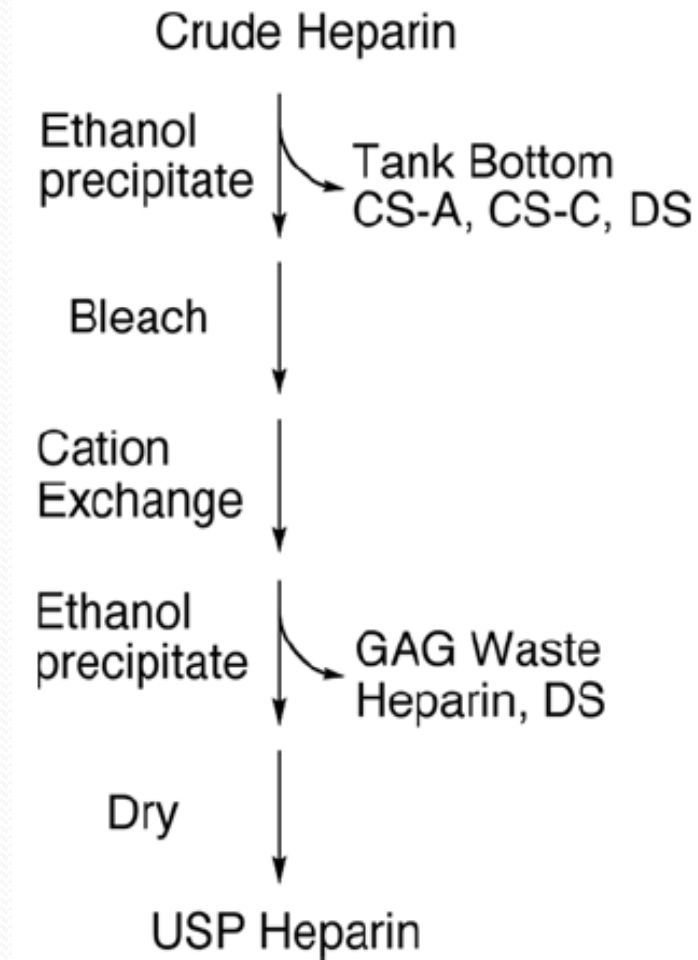
肝素药效的等价评价

--肝素由不同分子量不同磺化程度的多糖组成，具有类似中药复方药物那种多组分、多靶点的药物特点。

--牛肺肝素活性与副作用不同于牛肠肝素；牛肠肝素活性与副作用不同于猪肠肝素；不同猪种提取的猪肠肝素活性不同；相同品种猪提取的猪肠肝素活性因饮食、环境、年龄、健康状况亦不同。

因此，肝素在其药效机制与质量控制上不同于绝大多数临床药物。因药效机制的多样性，若以牛或羊代猪、若工艺改进存在盲目性，质量标准不确定，就会导致肝素临床应用上药效与不良反应的变异。

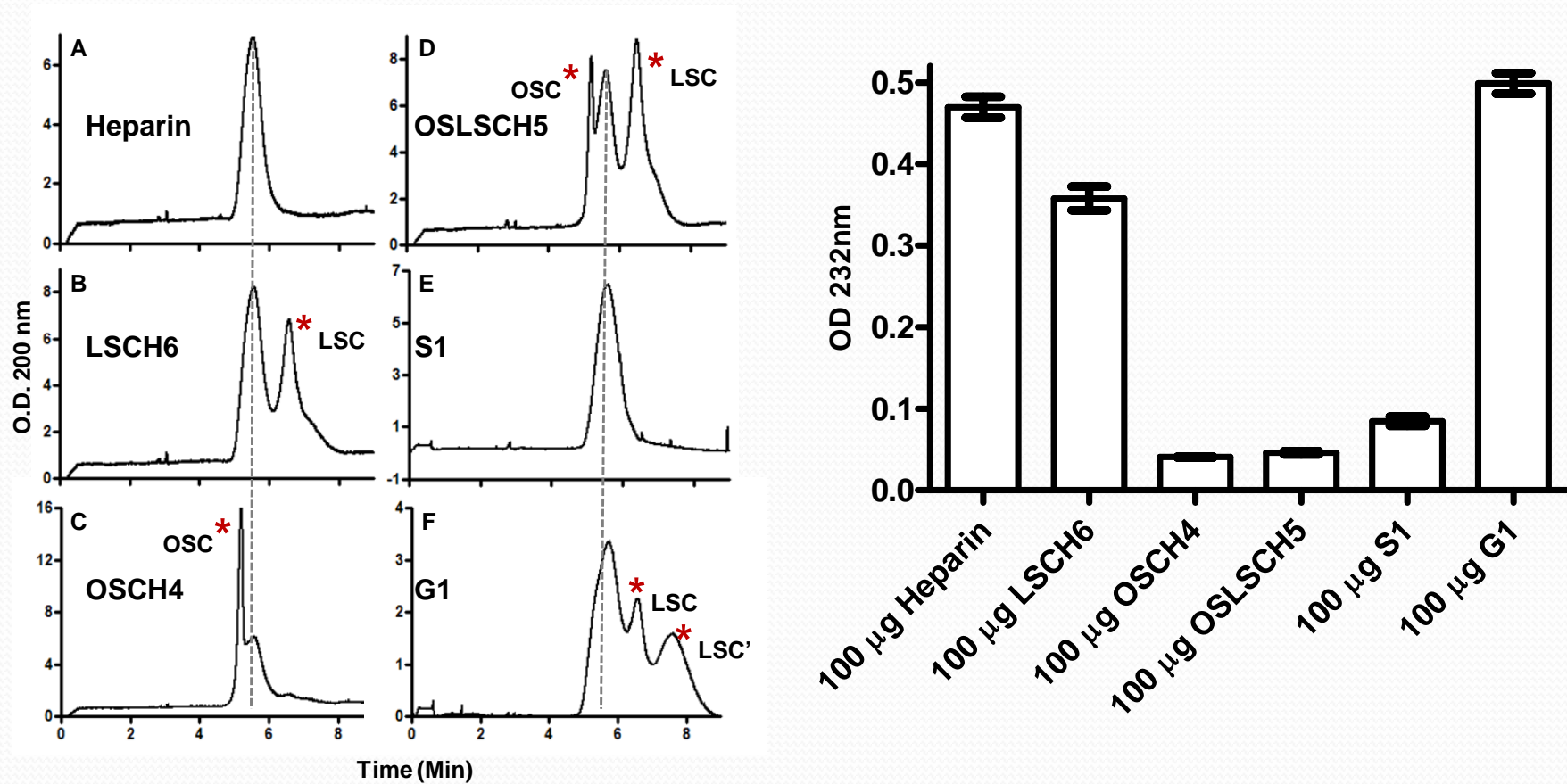
SPL的药用肝素的提纯方法



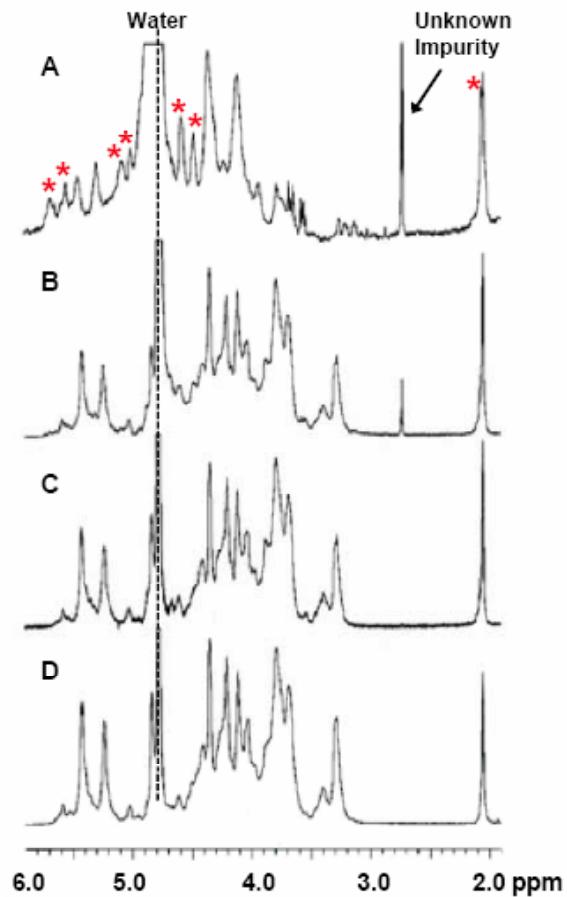
[Guerrini M](#), [Zhang Z](#), [Shriver Z](#), [Naggi A](#), [Masuko S](#), [Langer R](#), [Casu B](#), [Linhardt RJ](#), [Torri G](#), [Sasisekharan R](#). PNAS 2009 Oct 6;106(40):16956-61

各种猪肠肝素的毛细管电泳与肝素酶解分析

Fig. 1. Pan et al



NMR检测不到污染肝素中的OSHS



Oversulfated heparan sulfate (OS-HS)

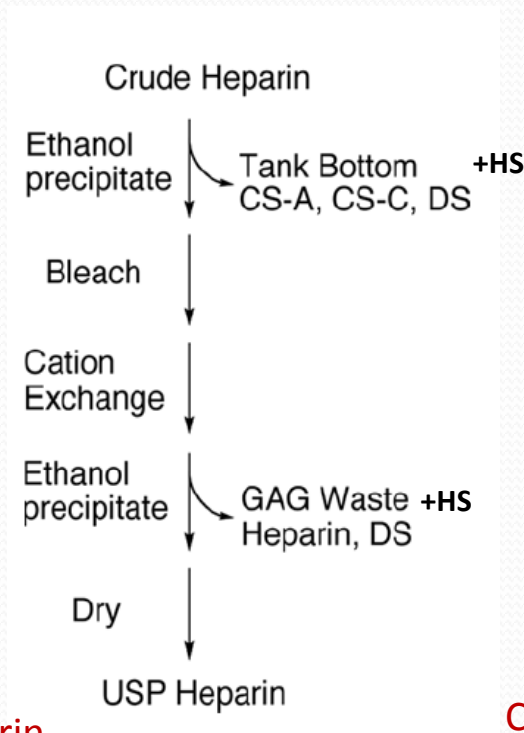
30% OS-HS + 70% heparin

Heparin

OS-HS contaminated heparin

肝素中的污染物

A



B

Contaminated Heparin
2004 to lot 15 of 2007 :
Heparin+

Chemically Sulfated/Desulfated GAG waste

Contaminated USP Heparin
Lot 16 to 49 of 2007 :
Heparin+

+ Chemically Sulfated/Desulfated GAG waste
+ Chemically Sulfated Tank Bottom (OSCS enriched)



致谢

美国华盛顿大学张丽娟实验室的博士后、学生及其他工作人员。

中国海洋大学医药学院的老师、张丽娟实验室的博士后、博士生、硕士生及本科生。