

纳豆激酶在血管病危险人群应用的专家建议

北京神经内科学会 中国营养学会公共营养分会 中华医学会北京分会临床营养专业委员会

执笔: 宋哲 毕齐

通信作者: 毕齐, Email: biqidocor@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.020

【摘要】 纳豆是日本传统食品,纳豆激酶是纳豆芽孢杆菌分泌表达的一种具有纤溶活性的碱性丝氨酸蛋白酶。综合分析纳豆激酶已发表的基础及临床研究文献,结果显示纳豆激酶在抗血小板、抗凝、降压及降脂等方面具有一定作用。结合相关文献研究结果和专家讨论意见,提出纳豆激酶在血管病危险人群中的应用建议,以期对临床医生指导公众使用纳豆激酶时提供参考意见。

【关键词】 纳豆激酶; 血管病危险人群

Experts consensus on the use of nattokinase in people with risk of cardiovascular diseases

Beijing Neurology Association, Public Nutrition Sub-committee of Chinese Nutrition Society, Chinese Medical Association-Beijing Society of Clinical Nutrition

Corresponding author: Bi Qi, Email: biqidocor@163.com

【Abstract】 Natto is a traditional Japanese food. Nattokinase is an alkaline serine protease secreted by *Bacillus natto*, which has fibrinolytic activity. Based on comprehensive analysis of basic and clinical research, it shows that nattokinase has a certain effect on anti-platelet, anticoagulant, thrombolytic, lowering blood pressure and lowering blood lipids. Based on the results of relevant literatures and expert discussions, we propose recommendations about using nattokinase in cardiovascular risk population, in order to provide auxiliary advice when doctor guide public to use nattokinase.

【Key words】 Nattokinase; Cardiovascular risk population

具有“保健功效”的产品在国内市场品种繁多,但绝大多数缺乏相应的有效性及安全性研究证据,临床医师在指导公众使用时也缺乏相应的依据和指导意见。

作为食品或膳食补充剂,相比其他保健产品,纳豆激酶(nattokinase)具有相对较多的研究成果与文献,形成了本建议的基础。同时借此机会向国内医生展示国外对具有保健功能的食品或膳食添加剂的研究过程和方法,不仅可以帮助国内临床医生更客观的理解和指导公众使用纳豆激酶,也可为今后同类产品的研究提供方法学方面的借鉴。

为此北京神经内科学会联合中国营养学会公共营养分会、中华医学会北京分会临床营养专业委员会,邀请相关的神经病学、心血管病学及营养学专家制订本建议,以期对临床医生指导公众使用纳豆激酶时提供参考意见。

一、研究背景

纳豆激酶是从日本传统食品—纳豆(natto)中提

取的活性物质,不仅在日本广泛使用,在中国也有很大的应用市场。

1980年,日本的须见洋行博士在进行血栓溶解相关研究时,将纳豆发酵过程中形成的纳豆菌丝中的提取物加入人工血栓,发现其对人工血栓具有溶解作用;并在研究中发现该提取物是纳豆芽孢杆菌分泌表达的一种碱性丝氨酸蛋白酶(alkaline serine protease),具有纤维蛋白溶解活性,1987年该提取物被命名为纳豆激酶^[1]。

纳豆激酶是一种水溶性的单链多肽丝氨酸蛋白酶,由275个氨基酸残基构成,相对分子量为27 728,最敏感的作用底物是血栓的主要组成部分——纤维蛋白^[2]。在对比实验中,首次发现纳豆激酶对人工血栓的溶解能力高于尿激酶(urokinase, UK),引发了纳豆激酶在血管病防治方面发挥更大作用的设想,并开展了相关研究^[1]。

纳豆激酶研究内容包括动物试验、健康人群研究和临床研究;主要研究结果显示纳豆激酶在抗血

小板、抗凝、调节血压及血脂等方面具有一定效果,被认为是一种有价值的膳食补充剂或营养物质^[3]。

二、文献检索及入选策略

1. 中、英文文献检索:于2018年4月2—20日,系统检索中国知网(CNKI)、维普网、万方数据知识服务平台及PubMed中关于纳豆激酶的文献。

中文检索以“纳豆激酶”搜索“题名或关键词”字段,学科分类限定条件为“医药卫生科技”或“医药卫生”,时间均为“2008年1月1日至2018年4月20日”。

英文检索以“nattokinase”为“key word”,搜索“title/abstract”字段,限定条件为“humans”和“other animals”,发表时间为“10 years”。

2. 日文文献检索:以日文关键词“ナットウキナーゼ”搜索以下网址:日本药学会专业网址(<http://nenkai.pharm.or.jp/>),日本医学文献网(<http://www.medicalonline.jp/>),日本健康营养食品协会官网(<http://www.jhnfa.org/index.htm>)。

3. 文献纳入标准:(1)与纳豆激酶治疗作用相关的文献;(2)文献语言为中文、英文或日文;(3)文献类型为期刊论文、学术论文、综述。

4. 文献排除标准:(1)未涉及纳豆激酶治疗作用,仅有制备工艺、性质等相关研究;(2)仅有动物实验,而无与之相对应的健康人群或未涉及血管病危险人群相关危险因素的研究。

5. 文献筛选:将根据纳入排除标准筛选出的中英文文献全部导入NoteExpress软件进行查重,以数据库中相同篇名、作者、发表期刊、发表时间的文献为重复文献,留取1篇进行研究。日文文献仅有5篇,均纳入本文。

最终纳入文献36篇,其中英文文献18篇、中文文献13篇、日文文献5篇。

三、证据级别及推荐强度分类

本建议采用2016年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)的循证医学推荐分类及证据级别^[4]。见表1。

四、血管病危险人群及危险度分层

2015年国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会颁布的《中国脑卒中一级预防指导规范》指出,根据第三次全国死因回顾抽样调查报告,脑血管病目前已跃升为我国居民死亡原因之首,其中卒中是单病种致残率最高的病种。根据国内外经验,卒中

可防可控,对卒中的危险因素进行积极有效的干预,可以明显降低卒中发病率,减轻卒中患者的疾病负担^[5]。

本建议根据该规范中有关血管病危险人群及分层方法的内容,界定血管病危险人群及危险度分层。见表2。

专家建议:

(1)采用国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会2015年颁布的《中国脑卒中一级预防指导规范》中有关血管病危险人群及分层方法,界定血管病危险人群及危险度分层(II a, C-EO)。

(2)按上述血管病危险人群及危险度,将符合中危及其以上者界定为血管病危险人群(II a, C-EO)。

五、纳豆激酶的抗血小板作用

对已被诱导血小板聚集的大鼠,纳豆激酶能明显降低体内全血低/中/高切黏度、纤维蛋白原等血液流变学指标,显示具有一定抗血小板聚集作用^[6]。

实验动物中,纳豆激酶灌胃能抑制血小板胞浆游离Ca²⁺水平的升高,同时降低血浆内皮素-1(ET-1)/一氧化氮(NO)比值,提示其具有抑制血小板聚集和血栓形成的作用^[7]。

人血小板Ca²⁺动员体外实验提示,纳豆激酶可能是通过提高环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,激活损伤部位的酪氨酸激酶1/信号传导及转录激活因子1(janus kinase1/signal transducers and activators of transcription1, JAK1/STAT1)信号通路,抑制损伤部位凋亡而实现抗血小板活性作用的^[8-9]。

颗粒膜蛋白-140(granule membrane protein-140, GMP140)可反映体内血小板的活化程度和血栓形成倾向^[7]。血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)可客观地反映血管内皮功能状态和受损情况^[10]。体外实验中观察到,纳豆激酶可明显降低健康志愿者血浆GMP-140和vWF的水平,由此推测纳豆激酶具有抗血小板聚集作用^[7]。

有研究观察到,健康人群服用纳豆激酶4 000 FU(日本生物科学研究所研制NSK-SD, FU即纤维蛋白降解单位/g)前后,采血测定血小板凝集情况,结果显示摄取纳豆激酶6 h后血小板抑制达到了高峰^[11]。

专家建议:

在健康人群中观察到纳豆激酶具有一定的抗血小板作用,与动物及体外试验结果一致。对于血管

表1 ACC/AHA 推荐分类和证据级别

项目	撰写建议时推荐采用的表述
推荐分类(强度)	
I类(强)(获益>>>风险)	建议 显示有用/有效/有益 应该执行/实施/其他 相对有效性的表述: 建议/需要使用治疗方案/策略A而不是治疗方案/策略B 优先选择治疗方案A而非治疗方案B
II a类(中)(获益>>风险)	合理 很可能是有用/有效/有益 相对有效性的表述: 可能建议/需要使用治疗方案/策略A而不是治疗方案/策略B 优先选择治疗方案A而不是治疗方案B是合理的
II b类(弱)(获益≥风险)	或许是合理的 或许可以考虑的 有用性/有效性尚未知/未明/不明确/不确定或未获公认
III类(中)(获益=风险)	不建议 无用/无效/无益 不应该实施/给予/其他
III类(强)(有害, 风险>获益)	潜在可能有害 导致危害 与发病率/死亡率增加相关 不应该实施/给予/其他
证据级别(质量)	
A级	源于1项以上高质量RCT证据 基于高质量RCT研究的Meta分析 ≥1项由高质量登记研究证实的RCT
B-R级(随机)	源于≥1项中等质量RCT证据 中等质量RCT的Meta分析
B-NR级(非随机)	源于≥1项良好设计和执行的非随机研究、观察性研究或登记研究的中等质量证据 上述研究的Meta分析
C-LD级(有限数据)	设计或实施有局限性的随机或非随机观察性/登记研究 上述研究的Meta分析
C-EO级(专家意见)	对人类受试者的生理或机制研究 基于临床经验的专家共识

注: RCT随机对照试验

表2 血压升高患者心血管风险水平分层

其他危险因素和病史	血压(mmHg)		
	1级高血压	2级高血压	3级高血压
	SBP 140 ~ 159 或 DBP 90 ~ 99	SBP 160 ~ 179 或 DBP 100 ~ 109	SBP ≥ 180 或 DBP ≥ 110
无	低危	中危	高危
1~2个其他危险因素	中危	中危	很高危
≥3个其他危险因素, 或靶器官损害	高危	高危	很高危
临床并发症或合并糖尿病	很高危	很高危	很高危

注: SBP收缩压; DBP舒张压; 危险因素包括年龄≥55岁, 吸烟, 血脂异常, 早发心血管病家族史, 肥胖和缺乏体力活动; 靶器官损害包括左室肥厚, 颈动脉内膜增厚或斑块和肾功能受损; 临床并发症包括脑血管病、心脏病、肾脏病、周围血管病、视网膜病变和糖尿病; 1 mmHg=0.133 kPa

病高危人群使用纳豆激酶是否具有同等效果, 还有待进一步临床研究证实(II b, C-LD)。

六、纳豆激酶的抗凝作用

动物实验显示肌注或口服纳豆激酶均可延长

血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶时间(thrombin time, TT), 降低血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平、缩短优球蛋白溶解时

间(euglobulin lysis time, ELT),且具有剂量依赖性。可抑制颈动脉血栓形成,提高肺血栓小鼠的存活率^[12-15]。

在12例健康男性受试者双盲、安慰剂对照的研究中,纳豆激酶试验组(NSK-SD 2 000 FU/d)2 h、4 h抗凝血酶浓度增高、APTT延长;其后VIII因子活性、D-二聚体水平下降。值得注意的是试验组凝血/纤溶指标虽出现不同程度的变化,但均在正常范围内,似乎能部分解释纳豆激酶具有一定限度的抗凝作用,但未引起出血的原因^[16]。

在降低心血管病危险因素的临床研究中,健康组、心血管危险因素组及透析组均口服纳豆激酶(NSK-SD 2 000 FU/d)。结果显示3组血浆中FIB、凝血因子VII、VIII在服用过程中持续下降,提示口服纳豆激酶有益于预防心血管疾病,且试验过程中未见明显的尿酸变化或出血等不良事件发生^[17]。

在临床试验中,口服纳豆激酶(2 000 FU,3次/d,日本生物科学研究所)并联合低分子肝素、抗血小板药物治疗12例急性缺血性卒中患者,治疗后美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分提示5例患者神经功能完全恢复,改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, MRS)评分提示11例患者临床结局好转,Barthel指数(Barthel Index, BI)提示8例患者自主生活能力得到改善。实验室检查出血时间(bleeding time, BT)、PT、APTT、FDP增加提示抗凝及纤溶系统作用增强,但无脑出血事件发生。值得注意的是,与动物实验类似,临床单剂量口服纳豆激酶后纤溶/凝血指标提示产生抗凝作用或趋势,但这些指标均在正常范围内,提示纳豆激酶抗凝/纤溶作用有限,因此具有较好的安全性^[18]。

专家建议:

(1) 纳豆激酶使用后影响凝血/纤溶指标,但凝血/纤溶指标变化均在正常值范围内,且未观察到出血倾向。提示纳豆激酶具有一定限度的抗凝作用,未增加出血风险(II b, C-LD)。

(2) 小样本临床研究显示纳豆激酶与肝素联合使用未增加出血风险(II b, C-LD)。

七、纳豆激酶的降压作用

自发性高血压大鼠模型分别被给予纳豆激酶、卡托普利和蒸馏水,结果显示纳豆激酶组和卡托普利组大鼠的收缩压和舒张压均明显下降,卡托普利组降压最为明显,提示摄入纳豆激酶对控制高血压动物模型的血压有一定的作用^[19]。口服纳豆激酶

可降低大鼠收缩压、舒张压及血浆FIB水平,而对肾素、血管紧张素转化酶及血浆血管紧张素水平没有影响^[20]。

随机、双盲、安慰剂对照临床研究中,初始收缩压130~159 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的高血压前期或I期受试者口服纳豆激酶(NSK-SD 2 000 FU/d)8周后,收缩压较安慰剂组降低了5.55 mmHg,舒张压降低2.84 mmHg,提示纳豆激酶对降低血压有一定作用^[21]。

临床评估纳豆激酶对北美高血压人群血压影响的随机、双盲、安慰剂对照研究显示,纳豆激酶100 mg/d(NSK-SD,日本生物科学研究所)服用8周后舒张压平均下降3 mmHg($P < 0.05$),其中男性下降尤为明显(5 mmHg)。试验结果提示纳豆激酶有降低血压的作用,似乎对男性作用更为明显^[22]。

对生活方式疾病包括原发性高血压、2型糖尿病、高脂血症的患者口服精制纳豆菌培养物4周后可使平均收缩压从130.9 mmHg降至120.5 mmHg($P=0.001$),舒张压从72.9 mmHg降至68.6 mmHg($P=0.024$)^[23]。

专家建议:

对高血压前期或I期(130~159/90~100 mmHg)的患者,纳豆激酶具有一定的降压作用(II b, C-LD)。

八、纳豆激酶的降血脂作用

动脉粥样硬化大鼠模型口服纳豆激酶后甘油三酯(TG)显著降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高;全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、血沉、红细胞电泳时间、血浆FIB水平^[24-25]降低。纳豆激酶在降低总胆固醇(TC)同时升高血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和NO水平,具有较好的抗脂质过氧化和血管内皮保护作用^[13]。

临床试验中82例颈动脉粥样硬化和高脂血症患者,经纳豆激酶(6 000 FU/d,口服)或辛伐他汀(20 mg/d,口服)治疗26周后,纳豆激酶组颈动脉斑块面积和颈总动脉内中膜厚度明显下降,且下降幅度大于他汀组($P < 0.01$);纳豆激酶可降低TG、TC及LDL-C水平,但下降幅度仅为他汀组的50%左右;因此认为纳豆激酶对动脉粥样硬化的抑制作用独立于降脂作用之外,可能的作用机制包括:抗炎、抗氧化、抗凋亡以及增强溶栓和抗凝作用,另外纳豆激酶还有提升HDL-C的作用^[27]。

专家建议:

小样本临床研究显示纳豆激酶可降低颈动脉粥

样硬化和高脂血症患者的血脂水平,血脂降低幅度为辛伐他汀50%左右;纳豆激酶可改善颈动脉斑块面积和颈总动脉中内膜厚度,其机制还需进一步临床研究证实(II b, C-LD)。

九、纳豆激酶的代谢及安全性研究

健康受试者口服纳豆激酶胶囊(2 000 FU, NSK-SD, 日本生物科学研究所),血清纳豆激酶峰值浓度出现在口服纳豆激酶后(13.3 ± 2.5)h,这是首次在人类血液中直接测定纳豆激酶^[28]。

动物亚慢性毒性研究,在剂量高达167 mg·kg⁻¹·d⁻¹和1 000 m·kg⁻¹·d⁻¹的情况下,纳豆激酶在体外无诱导突变和畸变作用等不良反应。没有表现出活性细菌的毒性或残余组织浓度的迹象。健康人体志愿者中,4周内摄入10 mg·kg⁻¹·d⁻¹的纳豆激酶也显示了良好的耐受性,纳豆激酶口服摄入具有较好的安全性^[29]。

研究表明纳豆激酶是一种肝素结合蛋白,亲和力约为250 nmol/L,二者之间的相互作用依赖于链长,肝素结合的最小单位是多聚己糖。对于化学修饰肝素,2-O-磺基是二者相互作用的关键。纳豆激酶还干扰其他肝素-蛋白相互作用,包括肝素与抗凝血酶和成纤维细胞生长因子的相互作用^[30]。

服用华法林的心血管疾病患者分为两组,每组30例,分别给予低剂量和高剂量纳豆激酶(NSK-SD日本生物科学研究所),低剂量组在6个月分出15例服用安慰剂、15例仍于早餐后服用纳豆激酶1 700 FU;高剂量组分别于早、晚餐后服用纳豆激酶3 400 FU,该胶囊中维生素K₂的含量低于0.01 ppm/HPLC。结果显示华法林联合低维生素K₂剂量的纳豆激酶是安全的^[31]。

华法林通过抑制维生素K在肝脏细胞内合成凝血因子II、VII、IX达到抗凝作用,同时维生素K是华法林导致出血的首选拮抗治疗用药,由此可见纳豆激酶中维生素K₂的含量对华法林的抗凝作用和可能引发出血影响较大。因此上述实验中使用维生素K₂含量极低的纳豆激酶结果是安全的,与华法林联用时应注意纳豆激酶产品是否含有维生素K₂。

专家建议:

(1)口服纳豆激酶后可在健康受试者血液中直接检测到纳豆激酶,健康受试者相关试验提示纳豆激酶口服具有较好的安全性,未增加出血风险(II b, C-LD)。

(2)适当剂量的去除维生素K₂的纳豆激酶与华法林联合使用是安全的,但仍应定期监测凝血指标

(II b, C-LD)。

十、纳豆激酶在各国的认证与推荐

2003年日本颁布《纳豆菌培养提取物食品品质规格基准》^[32];由于维生素K₂具有促进血液凝固和抑制纤溶系统因子活性的作用,在日本国内的标准规定中,纳豆中含有的维生素K₂在制造工艺中必须剔除。2006年(株)日本生物科学研究所取得“纳豆激酶物质和制法专利”[第3881494号];2007年获得“剔除维生素K₂专利”[第3911282号]^[33]。

2012年在中国取得“血小板凝聚抑制剂及对抑制血小板凝聚有效的保健食品”专利认证^[34]。

2012年由日本生物科学研究所提供原料的韩国乐天公司的纳豆激酶产品获得韩国FDA关于功能食品的认证^[35]。

2016年,欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)在日本生物科学研究所的《发酵大豆提取物NSK-SD作为新资源食品的安全性》报告中指出:作为食物补充,NSK-SD®建议的最大摄入量为100 mg/d(即2 800 FU/d, FU即纤维蛋白降解单位/g),适宜人群为>35岁的健康男性和女性,不包括孕妇和哺乳期妇女^[36]。

专家建议:

(1)建议纳豆激酶最大摄入量为100 mg/d NSK-SD或2 000~2 800 FU/d,适宜人群为>35岁的健康男性和女性,妊娠及哺乳期妇女禁用(I, C-EO)。

(2)建议纳豆激酶在血管病危险人群按照上述推荐的适宜人群和剂量使用(I, CEO)。

专家委员会成员名单(按姓名拼音排列):毕齐(首都医科大学附属北京安贞医院);陈君柱(浙江大学医学院附属第一医院);耿晓坤(首都医科大学附属北京潞河医院);华金中(浙江省营养学会);李佩璋(杭州市第一人民医院);李小刚(北京大学第三医院);林菟骐(国际自我保健基金会大中华区);刘伟(北京大学第三医院海淀院区);雒东江(北京航天总医院);马方(北京协和医院);牛国忠(杭州市第一人民医院);钱申贤(杭州市第一人民医院);秦鼎(北京京煤集团总医院);宋鲁平(中国康复研究中心);宋哲(首都医科大学附属北京安贞医院);王春雪(首都医科大学附属北京天坛医院);王群(首都医科大学附属北京天坛医院);王蓉(首都医科大学宣武医院);王彤宇(海洋石油总医院);王晓鹏(河北医科大学第二医院);肖卫忠(北京大学第三医院);徐耕(浙江大学医学院附属第二医院);杨慧婷(中国医疗保健国际交流促进会中老年保健专业委员会);杨敏(浙江大学营养与食品安全研究所);姚生(中国人民解放军总医院第六医学中心);于逢春(北京大学第三医院海淀院区);张兵(中国疾病预防控制中心营养与

健康所); 张巍(首都医科大学附属北京天坛医院); 张拥波(首都医科大学附属北京友谊医院); 郑昶(浙江绿城心血管病医院); 周立春(首都医科大学附属北京朝阳医院西院); 周卫东(应急总医院); 朱珍妮(上海疾病预防控制中心营养研究所)

参 考 文 献

[1] Suml H, Hamada H, TAsuhima H, et al. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese natto; a typical and popular soybean food in the Japanese diet[J]. *Experientia*, 1987, 43(10): 1110-1111.

[2] 彭亮, 覃光球. 纳豆的特异性保健功效因子研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2013, 19(10): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2013.10.017.

[3] Dabbagh F, Negahdaripour M, Berenjian A, et al. Nattokinase: production and application[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(22): 9199-9206. DOI: 10.1007/s00253-014-6135-3.

[4] Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(13): 1572-1574. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.001.

[5] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国脑卒中一级预防指导规范. 中国脑卒中大会, 2015.

[6] 毛娜娜, 谢梅林, 顾振纶, 等. 纳豆激酶对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血小板聚集的影响[J]. *中成药*, 2009, 31(5): 679-682. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2009.05.008. Mao NN, Xie ML, Gu ZL, et al. Effects of nattokinase on hemorheology and platelet aggregation in rats with acute blood stasis[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2009, 31(5): 679-682.

[7] 毛娜娜, 谢梅林, 顾振纶. 纳豆激酶抗血小板聚集的作用机制[J]. *黑龙江科技信息*, 2014, 18(26): 50-51. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1328.2014.26.048.

[8] Yu L, Ma JY, Gao J, et al. Anti-cerebral ischemia effect and mechanism of nattokinase[J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2015, 21: 10-13. DOI: 10.11954/ytctyy.201521004.

[9] Ji H, Yu L, Liu K, et al. Mechanisms of Nattokinase in protection of cerebral ischemia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 745(7): 144-151. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.024.

[10] Lip GY, Pearce LA, Chin BS, et al. Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvar atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2005, 91(6): 759-763. DOI: 10.1136/hrt.2004.036160

[11] 高冈晋作, 村田良美, 森山浩义. ナットウキナーゼ(NSK-SD)の血小板凝集抑制能について[J]. *日本薬学会第124年会(大阪)*, 2003. http://nenkai.pharm.or.jp/125/pc/imulti_result.asp.

[12] 苏俊彩, 董超, 史延茂, 等. 纳豆激酶对正常大鼠凝血系统的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(9): 980-982. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2012.09.024. Su JC, Dong C, Shi YM, et al. Effect of nattokinase on coagulation system in normal rats[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2012, 14(9): 980-982.

[13] 杨敏. 纳豆激酶粗提液抗血栓降血脂及抗氧化作用的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2013.

[14] 邵玉英, 聂凤环, 马静洁. 纳豆激酶在大鼠机体内外对凝血功能的影响[J]. *延边大学医学学报*, 2010, 33(1): 10-12. DOI: 10.16068/j.1000-1824.2010.01.004. Shao YY, Nie FH, Ma JJ. Effects of the nattokinase for coagulation in vivo and in vitro in rat[J]. *Journal of Medical Science Yanbian University*, 2010, 33(1): 10-12.

[15] 梁惠婵, 杨鹊, 欧慧瑜, 等. 纳豆激酶纤维蛋白溶解和抗血栓作用初步研究[J]. *中国医药导刊*, 2009, 11(7): 1177-1179. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2009.07.057. Liang HC, Yang Q, Ou HY, et al. Initial Research on Nattokinase's Fibrinolysis and Thrombolysis Effect[J]. *Chinese Journal of Medical Guide*, 2009, 11(7): 1177-1179.

[16] Kurosaw Y, Nirengi S, Homma T, et al. A single-dose of oral nattokinase potentiates thrombolysis and anti-coagulation profiles[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 11601. DOI: 10.1038/srep11601.

[17] Hsia C, Shen M, Lin J, et al. Nattokinase decreases plasma levels of fibrinogen, factor VII, and factor VIII in human subjects[J]. *Nutrit Res*, 2009, 29(3): 190-196. DOI: 10.1016/j.nutres.2009.01.009.

[18] Shah Arunb B, Rawat Sangeeta, Mehta Sanjay. ナットウキナーゼ(NSK)経口摂取+低分子ヘパリン(LMH)+抗血小板凝集薬の併用による急性虚血性脳卒中に対する治療効果の検討[J]. *JpnPharmacolTher(薬理と治療)*, 2004, 7(32): 437-445. <http://www.medicalonline.jp/>.

[19] Suwanmanon K, Hsieh PC. Effect of γ -aminobutyric acid and nattokinase-enriched fermented beans on the blood pressure of spontaneously hypertensive and normotensive Wistar - Kyoto rats[J]. *J Food Drug Anal*, 2014, 22(4): 485-491. DOI: 10.1016/j.jfda.2014.03.005.

[20] Fujita M, Ohnishi K, Takaoka S, et al. Antihypertensive Effects of Continuous Oral Administration of Nattokinase and Its Fragments in Spontaneously Hypertensive Rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(11): 1696-1701. DOI: 10.1248/bpb.34.1696.

[21] Kim JY, Gum SN, Paik JK, et al. Effects of nattokinase on blood pressure: a randomized, controlled trial[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(8): 1583-1588. DOI: 10.1291/hyres.31.1583.

[22] Jensen GS, Lenninger M, Ero MP, et al. Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor, a cardiovascular risk marker: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter North American clinical trial[J]. *Integr Blood Press Control*, 2016, 9: 95-104. DOI: 10.2147/IBPC.S99553.

[23] Hitosug M, Hamada K, Misaka K. Effects of Bacillus Natto Products on Blood Pressure in Patients with Lifestyle Diseases[J]. *Int J Gen Med*, 2013, 3(1): 135. DOI: 10.4172/2167-1095.1000135.

[24] 孟繁宇, 薛菲, 施慧. 纳豆激酶对动脉粥样硬化模型大鼠血脂及血液流变学影响[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(9): 1567-1569. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2013.09.005. Meng FY, Xue F, Shi H. Effects of natto kinase on blood lipid and blood rheology in atherosclerosis model rats[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2013, 17(9): 1567-1569.

[25] 程慧敏. 纳豆激酶对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的调节作用[C]. 第十三届全国营养与保健食品科学大会暨第七届中国植物营养素国际学术研讨会, 中国江苏无锡, 2017.

[26] 谢嵩, 于宗琴, 刘秀菊. 纳豆激酶的制备及其降血脂功效研

- 究[J].中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 17-20.
- Xie S, Yu ZQ, Liu XJ. Preparation of nattoxinase and study on its hypolipidemic effect[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2015, 35(1): 17-20.
- [27] 任妮娜, 陈鸿杰, 李跃, 等. 纳豆激酶对颈动脉粥样硬化和高血脂患者的疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(26): 2038-2042. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.26.005.
- Ren NN, Chen HJ, Li Y, et al. A clinical study on the effect of nattoxinase on carotid artery atherosclerosis and hyperlipidaemia [J]. Natl Med J China, 2017, 97(26): 2038-2042.
- [28] Ero MP, Ng CM, Mihailovski T, et al. A pilot study on the serum pharmacokinetics of nattoxinase in humans following a single, oral, daily dose[J]. Altern Ther Health Med, 2013, 19(3): 16-19.
- [29] Lampe BJ, English JC. Toxicological assessment of nattoxinase derived from *Bacillus subtilis* var. natto[J]. Food Chem Toxicol, 2016, 88: 87-99. DOI: 10.1016/j.fct.2015.12.025.
- [30] Zhang F, Zhang J, Linhardt RJ. Interactions between nattoxinase and heparin/GAGs[J]. Glycoconj J, 2015, 32(9): 695-702. DOI: 10.1007/s10719-015-9620-8.
- [31] 二宮淳一, 山田静雄. ワーフアリン服用心臓血管病患者に対するナットウキナーゼ併用の安全性と効果の研究[J]. Jpn Pharmacol Ther(薬理と治療), 2008, 36(5): 453-464. <http://www.medicalonline.jp/>.
- [32] 日本健康・栄養食品協会. 健康補助食品規格基準集: 納豆菌培養提取物品質規格基準[M]. 日本, 日本健康・栄養食品協会, 2010. <http://www.jhnfa.org/index.html>.
- [33] 日本专利庁网址, <https://www.j-platpat.inpit.go.jp/p0200>.
- [34] 中国国家知识产权局 中国及多国专利信息查询网址: <http://cpquery.sipo.gov.cn/>.
- [35] 韩国FDA认证官网: <https://www.foodsafetykorea.go.kr/main.do>.
- [36] Safety of fermented soybean extract NSK-SD? as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97 [J]. EFSA Journal, 2016, 14(7): 4541. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4541.

(收稿日期: 2019-06-30)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2019年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发刊, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律、适应市场需求规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元, 全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161