

虫类药治疗慢性心力衰竭研究进展

邹彩辉^{1,2}, 徐文秀², 张 谦^{2*}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏 苏州 215000)

摘要:慢性心力衰竭是重症医学科中常见的疾病之一, 具有高发病率、高死亡率的特点。目前针对慢性心衰的治疗, 教科书和指南推荐利尿、扩血管及强心等对症治疗, 然而其治疗在一定程度上存在局限性。虫类药具有活血通络等功效, 现代研究又表明其具有抗凝、防血栓等作用, 临床用于治疗慢性心衰等疾病。鉴于相关方面的文献较少, 故对虫类药治疗慢性心衰的临床应用、实验研究进行归纳综述, 以期能为临床治疗慢性心衰提供借鉴。

关键词:慢性心力衰竭; 虫类药物; 药理进展; 综述

DOI: 10.11954/ytctyy.202404051

中图分类号: R259 文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文章编号: 1673-2197(2024)04-0244-04



Progress of Insect Medicine in the Treatment of Chronic Heart Failure

Zou Caihui^{1,2}, Xu Wenxiu², Zhang Qian^{2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Suzhou TCM Hospital
Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215000, China)

Abstract: Chronic heart failure is one of the common diseases in the department of critical care medicine, with high morbidity and high mortality. At present, for the treatment of chronic heart failure, textbooks and guidelines recommend diuresis, vasodilator and cardiotonic symptomatic treatment, but there are limitations to some extent. Insect medicines, which are clinically used in chronic heart failure and other diseases, have the effect of promoting blood circulation and clearing up blood circulation, and modern studies have shown that they have anticoagulant and anti-thrombotic effects. In view of the paucity of literature on this subject, a review of the clinical applications and experimental studies of insect medicine in the treatment of chronic heart failure is summarized, in order to provide some references and ideas for clinical treatment of chronic heart failure.

Keywords: Chronic Heart Failure; Insect Medicine; Pharmacological Advances; Review

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是一组临床症状, 患者常因心脏结构或功能异常而出现呼吸困难、乏力、颈静脉高压、肺部啰音、下肢水肿等症状^[1]。CHF是所有心血管疾病的最终趋势, 患病人群以中老年人为主。我国心力衰竭患病率约为0.9%(男性0.7%, 女性1.0%)^[2]。目前, 我国心血管患者人数仍在持续增长, 据不完全统计约有3.3亿人患有心血管相关疾病^[3-4]。近年来, 心衰发病人数创历史新高, 使人们的生命安全受到严重影响, 已成为亟待解决的医疗问题^[5]。临床上, 主要采取利尿、扩血管、强心等支持疗法, 但并发症较多^[6]。

临床常见心衰并发症有缺铁和贫血^[1]、低钠血症^[7]、肺部啰音、下肢水肿、肝脏肿大^[8]等, 并发症往往会加重患者病情, 增加死亡率, 降低其生存质量, 影响疾病预后。临床研究表明, 虫类药在慢性心衰治疗过程中发挥着独特优势, 其作用部位主要在脉络, 与心主血脉相符, 具活血通络之效。因此, 在慢性心衰治疗过程中加用虫类药常可起到事半功倍的效果^[8]。现代研究表明, 虫类药具有促纤、抗凝、扩血管^[9]、改善血液流变学等^[10]功用。本文就基于虫类药治疗慢性心衰的相关研究进行论述。

收稿日期: 2023-05-15

基金项目: 苏州市科技发展规划(SKJYD2021192); 苏州市科技发展规划(SYSD2019151); 苏州市卫生青年骨干人才“全国导师制项目”(Qngg2019021)

作者简介: 邹彩辉(1999—), 女, 南京中医药大学硕士研究生, 研究方向为中西医结合急危重症临床。

通讯作者: 张谦(1967—), 男, 南京中医药大学附属苏州市中医医院主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合急危重症临床。E-mail: 13862559183@163.com

1 心衰的中西医认知

1.1 中医学对心衰的认知

西汉时期,张仲景首先提出“心水”一词,相关论述载于《金匮要略·水气病》;唐孙思邈在其论著《备急千金要方》中最早提出“心衰”病名^[11];后宋·赵佶所著《圣济总录·心脏门》亦云:“心衰则健忘,不足则胸腹胁下与腰背引痛。”历代典籍中与“心衰”相关的疾病可见于“喘证”“痰饮”“水肿”“胸痹”“心水”。心衰的病机本质为本虚标实,本虚指心阳气虚,或心阴不足,标实指气滞、血瘀、痰饮等病理产物^[12],其中以痰瘀闭阻兼气虚型最为多见。中医认为,心力衰竭的基础是心气不足,当心气不足时,推动乏源,则易出现气虚血瘀、痰阻,且气虚日久累及心肾阴阳两虚。临床表现为心悸气促、面唇紫绀、肢体肿胀。《伤寒明理论》:“气虚停饮,阳气内弱,心下空虚,正气内动而也”,阳虚寒凝,正常的温煦及气化功能受损,则表现为四肢逆冷、紫绀、乏力等一系列青、冷、瘀、紫的寒性症状。《慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年)》指出慢性心衰的基础证候为气虚血瘀,标实常兼痰饮,本虚可发展为阴虚、阳虚、阴阳两虚等^[13]。慢性心衰总的发病机理可以归纳为:“虚、瘀、水”,治疗心衰的主要方法为补益气血、活血化瘀、利水消肿^[14]。

1.2 西医学对心衰的认知

慢性心衰是临床各类症状的组合^[15],指在各方面因素共同作用下,心脏的前、后负荷增大,进而使得心脏的结构功能发生改变,心脏的舒张和收缩功能受到影响,心脏排出的血液不足以保障组织器官的正常代谢,体循环和肺循环灌注不足而形成瘀血,从而引发心活动耐量、气促、水肿等一系列症状。2021年欧洲心脏学会(ESC)^[1]公布了关于心力衰竭最新的诊断指南。指南提出,心力衰竭是指心脏结构和(或)功能出现异常,而产生的一组临床症候群,心力衰竭的诊断必须以结构和(或)功能异常为基础,并有利钠肽水平升高和(或)心源性肺淤血/体循环淤血的客观证据。心衰发病机制十分复杂。目前,学术界比较权威的两大机制为血流动力学障碍以及神经内分泌细胞因子系统过度兴奋所致的心室重塑。陈佳斌等^[16]表示慢性心衰的发病机制主要归因于以下两方面:①交感神经活性增强,阻碍心肌 Ca^{2+} 的释放,进而使心脏不能进行正常的收缩舒张功能;同时心衰病人去甲肾上腺素(NE)释放的增多,NE在提升心率,增强心脏收缩力等方面作用显著,长期的负荷工作状态加剧了心肌肥厚的形成。②肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,

使血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)等相应的血管紧张素物质增多,长期的增多使心内膜及心肌组织等损坏加深。同时,心衰相关指标如利钠肽类,会代偿性升高,其包括心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)、C利钠肽(CNP),其功能主要是扩张血管,促进钠通过尿液代谢;此外内皮素-1(ET-1)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)三种因子均与心衰严重程度成正比^[17],可用于心脏坏死的评估。

2 虫类药治疗心衰的中医药研究

2.1 土鳖虫

土鳖虫,性味咸寒,有破瘀血、续筋骨之效。现代药理研究表明该药具有抗凝和改善血流动力学等功效。杜清华等^[18]发现土鳖虫中的抗凝血成分能有效保护血管内皮细胞。研究表明,其活性成分F2-2可以大大抑制细胞过氧化,增强破损血管内皮细胞分泌NO的能力,从而抑制血管内皮细胞受损。王鹏程等^[19]发现土鳖虫可降低血小板聚集及红细胞电泳时间,从而提高红细胞沉降率、血沉常数,改善血流动力学。在观察冠盖藤伍土鳖虫对大鼠血液流变学及纤溶系统tPA、PAI活性影响的实验中^[20],实验结果表明冠盖藤伍土鳖虫组比独用冠盖藤组疗效更优,土鳖虫的加入更显著地改善了血瘀模型大鼠血流动力学及纤溶活性,增加了tPA在血浆中的含量,降低了PAI的含量,从而提高tPA/PAI的比值,改善了血瘀状态。该实验说明土鳖虫在改善血流动力学、纤溶活性,抗凝、改善血液瘀滞等方面有一定疗效。临床上常利用其破血逐瘀的功效来消癥通脉。江苏省名中医姚祖培自拟化瘀复元胶囊,此方以土鳖虫、水蛭等虫类为君药,研究表明化瘀复元胶囊对于改善心衰的高凝状态、血管内皮功能,还有中医临床证候等方面,具有安全性好、疗效突出等特点^[21]。

2.2 水蛭

水蛭,性平,味咸苦,归肝经。功擅化瘀通络、通经消积。实验研究中,在右旋糖酐大白兔血瘀模型、水蛭对正常/高凝小鼠血流动力学实验中,发现水蛭素(水蛭有效成分)能有效加快血流速度、降低血瘀程度,具有抗凝血、防止血小板聚积的作用,以及改良血液流变学,进而降低血栓形成风险,提升血管通畅率^[22-23]。对于抗凝血的机制,程晓梅等^[24]综述:凝血酶原水解后生成凝血酶,此时水蛭素便与凝血酶相结合,进而在凝血酶的活性部位上产生一个帽子结构,此过程能及时阻断凝血酶与纤维蛋白原的结合,从而凝血过程得以阻断。徐明杰等^[25]研究发现水蛭素在调节血管内皮细胞的再生方面,不同浓度发挥着不同的作用,当浓度为4 ATU/mL(ATU是指37℃下1个NIH单位的凝血酶失活量),血管

上皮细胞借由 VEGF-Notch 信号通路增加增殖,当控制在 7 ATU/mL 时,主要通过抑制凝血酶和炎症改善微循环,从而抑制微血管的形成。有研究表明水蛭素通过抑制炎症因子如核因子 κ B(NF- κ B)、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 等的表达,从而降低动脉粥样硬化治疗风险^[24]。另外,水蛭素能与凝血酶有效结合,防止凝血酶发生作用,许多实验证实其具有良好的抗凝血、预防血栓、抑制血小板聚集和促进纤维蛋白溶解的作用,还能增加心肌营养,防止心肌缺血和缺氧^[8,26-27]。

2.3 地龙

地龙,性味咸寒,归肝、肾、肺经。功擅通络化瘀,平喘利尿。高玲等^[28]研究表明地龙体内所含有效成分蚓激酶(LK),是一种具有纤溶活性的蛋白成分,蚓激酶内有一种成分可以激活组织中的纤维蛋白溶解酶,其可使血管软化,恢复血管弹性,并能使已形成的纤维蛋白及血栓成分溶解吸收,D-二聚体由阴转阳,血细胞比容降低,红细胞和血小板计数同时减少,进而达到促纤、抗凝、溶栓、恢复血流灌注等功效。另外,蚓激酶可提升环腺苷酸(cAMP)水平,减少钙离子的释放,从而发挥抗血小板聚集的作用。吴娅丽等^[29]研究表明地龙体内含有大量保护心血管的成分,其中包含大量高度不饱和脂肪酸,可减少动脉钙化斑块、血脂异常和其他血管疾病的发生;另外地龙体内富含 8 种人类必需氨基酸,其中苯丙氨酸、精氨酸可降低心脑血管病的发生率,调控缺血一再灌注损伤,抑制血小板聚集;同时地龙体内具溶栓活性的胶原酶可通过水解胶原,来降解陈旧性血栓表面的外壳蛋白。此外,大量实验数据都证明,地龙具有促进纤维化、抑制凝血、溶栓、抑制心律失常、调控血脂的作用,临床对慢性心衰的治疗有一定借鉴作用^[30-31]。

2.4 蜈蚣

蜈蚣,性味辛温,归肝、脾、肺经^[32]。王丽娜等^[32]通过制备大鼠大脑动脉缺血再灌注模型,测定大鼠体内的血管性血友病因子(vWF,参与止血作用)和血小板生成素(TPO)含量来研究蜈蚣提取液的作用。实验检测,vWF 和 TPO 成分在蜈蚣提取液高的大鼠体内较少,与对照组相比具有统计学意义($P<0.01$),该实验证明,蜈蚣体内有效成分对大鼠体内的 TPO 及 vWF 有抑制作用,从而防止血小板的堆积,避免形成血栓。赵志国等^[33]在探究蜈蚣酸性蛋白(CAP)对心肌细胞死亡的机制中,发现血管紧张素-II(AngII)对照组与 CAP 高、低剂量组相比,实验组的心肌细胞活力明显增强,萎缩率占比显著下降;半胱氨酸-天门冬氨酸酶活性成分明显减少,

c-fos mRNA 活性同前降低。提示 CAP 可通过调节半胱氨酸-天门冬氨酸酶的活性,抑制 c-fos mRNA 的表达,从而延缓心肌细胞的凋亡。姜丹^[34]研究表明蜈蚣提取液还能影响细胞 NO 合成释放,具潜在抗心肌缺血作用。梁子宁等^[35]亦证实蜈蚣体内有效成分具有良好抗凝效果,能扩张人体微血管。

3 虫类药使用要点

虫类药属于动物异体蛋白,不当服用可能引发过敏反应而出现身体不适。其次,虫类药有一定毒性,药性峻猛,易损元气,所以在临床用药时应以“祛邪而不伤正,效捷而不猛悍”为指导原则。因此,在虫类药的加工炮制、辨证论治、药物配伍、剂量剂型、用药疗程等方面都应该严格遵守法则。最后,虫类药性味多偏辛温,对津液有耗损作用,所以对于阴虚内热、血虚生风者应谨慎选用,或配合养阴药一同使用。其多适用于正气未虚者。如久病正虚者,应当慎用虫类药或选用药性较为平和者以图缓治。凡老病体弱、气血虚损、妊娠妇女、先天不足的小儿及肝肾功能不全者均不宜使用虫类药。并且,在疗疾过程中应注意虫类药使用的时间,宜中病即止,过久则易耗伤人体正气^[36]。

4 结语

综上所述,虫类药在临床治疗慢性心衰方面有改变血流动力学、保护血管内皮细胞、抗凝、防血栓等作用。能有效改善患者心脏功能,改善患者预后,提升其生活质量,但同时,也存在一些值得完善的地方。其一,虫类药目前运用范围较为狭窄,用其治疗慢性心衰的医家更是少之又少,更多的顾虑可能在其药物安全性上,所以充分利用现代研究技术,更全面深入地探索虫类药在治疗心力衰竭方面的作用机制并加以推广,是今后努力的方向。其二,虫类药药物峻猛,不良反应较多。因此,现阶段我们的努力方向即继续探索和研究虫类药的作用机制,进一步完善药物炮制工艺,明确虫类药用药禁忌,规范合理给药,规避相关风险。

参考文献:

- [1] 王宙,周琳,刘洋,等.慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):1022-1024.
- [2] 王华,刘宇佳,杨杰孚.心力衰竭流行病学[J].临床心血管病杂志,2023,39(4):243-247.
- [3] 国家心血管病中心.中国心血管健康与疾病报告 2020[M].北京:科学出版社,2021.
- [4] 国家卫生健康委员会.中国卫生健康统计年鉴 2020[M].北京:中国协和医科大学出版社,2020.
- [5] 霍杰,孙芳芳,童延霞.芪苈强心胶囊治疗慢性心衰的临床疗

- 效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(17): 47.
- [6] 祁昊. 慢性心力衰竭合并低钠血症的发病因素分析[J]. 中国医学工程, 2021, 29(3): 94-96.
- [7] 王宁飞. 慢性心力衰竭的并发症及其对预后的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(42): 8179, 8182.
- [8] 郭腾飞, 冯学武, 郭冰. 刘国安教授治疗胸痹经验[J]. 中医研究, 2016, 29(6): 28-30.
- [9] 曹敏, 王佑华, 沈艳. 周端教授运用虫类药治疗心血管疾病经验[J]. 河北中医, 2017, 39(8): 1125-1128.
- [10] 杨胜超, 王俊霞. 胸痹心痛的特殊配伍用药[J]. 河南中医, 2013, 33(7): 1064.
- [11] 张艳, 礼海, 王彩玲. 浅谈慢性心衰中医病名病机研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(1): 12-13.
- [12] 唐震, 张明雪. 中医药治疗慢性心力衰竭临床研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(6): 8-11.
- [13] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组. 慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年)[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 743-756.
- [14] 李群, 胡星珍, 覃钰涯, 等. 中成药治疗慢性心力衰竭研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(18): 203-205.
- [15] 林冰冰, 王雳, 叶靖. 慢性心力衰竭的中西医研究进展[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2020, 10(4): 93-96.
- [16] 陈佳斌, 秦佳枫, 赵钢. 慢性心力衰竭的中西医发病机制及其治疗进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 378-380.
- [17] 王小明, 李源, 李慧芳, 等. 心力衰竭患者血清中 TNF- α , IL-1 及 IL-6 的变化及培哚普利对其影响[J]. 心脏杂志, 2002(4): 318-320, 322.
- [18] 杜清华, 曹唯仪, 王宏涛, 等. 土鳖虫活性组分对过氧化氢损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 10-14.
- [19] 王鹏程, 吕文纲. 土鳖虫质量控制及药理作用研究进展[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(9): 846-848.
- [20] 陈晓阳, 叶丽芝, 秦莉花, 等. 冠盖藤相伍土鳖虫治疗膝骨性关节炎炎血瘀作用机制的研究[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(10): 150-152.
- [21] 盛炜, 姚祖培, 姜卫东, 等. 化瘀复元胶囊对窦性心律慢性心力衰竭患者凝血状态及内皮功能的影响[J]. 中国临床研究, 2021, 34(9): 1209-1213.
- [22] 崔美月, 牟秀云, 陈云, 等. 水蛭素对右旋糖酐所致大白兔血瘀模型血液流变学的影响[J]. 社区医学杂志, 2014, 12(15): 28-30.
- [23] 苏斌, 王志斌, 宋程程, 等. 水蛭抗凝血作用实验研究[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(11): 920-923.
- [24] 程晓梅, 张萌, 王继红, 等. 水蛭素的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(2): 135-137.
- [25] 徐明杰, 赵迪, 李龙宇, 等. 水蛭素的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国现代中药, 2021, 23(4): 747-754.
- [26] 王金贺, 王托资, 姜德友, 姜德友运用虫类药治疗心脑血管疾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8): 3962-3965.
- [27] 林博杰. 水蛭和水蛭素在整形外科中的基础研究及临床应用[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013.
- [28] 高玲, 赵建军, 李艳艳, 等. 地龙治疗缺血性脑卒中作用机制的现代研究进展[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 446-448.
- [29] 吴娅丽, 马韞楠, 杜守颖. 中药地龙抗血栓活性研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 3015-3018.
- [30] 刘文雅, 王曙东. 地龙药理作用研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 282-285.
- [31] 黄庆, 李志武, 马志国, 等. 地龙的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 220-226.
- [32] 王丽娜, 何玲, 程卉, 等. 蜈蚣提取液对局灶性脑缺血再灌注大鼠血浆 vWF 和 TPO 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 192-195.
- [33] 赵志国, 关胜江, 张伟, 等. 蜈蚣酸性蛋白对 AngII 诱导心肌细胞凋亡的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(6): 394-397, 434.
- [34] 姜丹. 搜风祛痰中药对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护机制的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [35] 梁子宁, 洪影雯, 巫柳琴. 壮药蜈蚣研究概述[J]. 壮瑶药研究季刊, 2018, 24(2): 13-17.
- [36] 孙敬宣, 侯佑柱, 马凯, 等. 国医大师李士懋常用虫类药应用经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4697-4700.

(编辑: 李悦)