

论蝉蜕、地龙、僵蚕在慢性气道疾病中的应用

张 焱¹, 杨 继¹, 王 强²

(1. 天津中医药大学, 天津, 300193; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津, 300250)

[关键词] 蝉蜕; 地龙; 僵蚕; 慢性气道疾病; 综述; 学术性

[中图分类号] R259. 6, R282. 710. 7 [文献标识码] A

DOI: 10. 16808/j. cnki. issn1003 - 7705. 2019. 08. 066

慢性气道疾病, 是指呼吸系统中长期存在的慢性非传染性疾病, 以支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 最为典型, 多具有反复发作、持续进展的特点^[1]。其中, 支气管哮喘是由多种炎症细胞及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病, 这种慢性炎症往往会导致气道高反应性与广泛的可逆性气流受限, 以及随之而来的一系列气道结构改变。慢性阻塞性肺疾病是以持续存在的呼吸道症状和不可逆性气流受限为特征, 通常由有害颗粒或气体暴露和/或肺泡异常所导致。

研究表明, 慢性气道炎症、平滑肌功能紊乱与气道上皮基质纤维化是慢性气道疾病的三大病理改变^[2]。尽管个体差异有别, 但上述病理改变均会导致气道狭窄痉挛, 最终造成气道重塑。而气道重塑则是持续性气流受限、肺功能下降的病理基础, 是导致慢性气道疾病反复发作、难以根治的主要原因^[2]。因此抑制气道重塑这一病理过程, 对于改善慢性气道疾病患者肺功能、提高生活质量具有极为重要的意义。

作为慢性气道疾病治疗的一线用药, 糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、抗胆碱能等药物及其复合制剂是目前临床中最有效的抗炎反应药物, 但其对于抑制气道重塑作用个体化差异大且长期应用不良反应较大。研究证实, 中医药在治疗慢性气道疾病方面具有丰富的临床经验及确切的临床疗效, 其中应用蝉蜕、僵蚕、地龙等虫类药物, 从祛风解痉、化痰祛瘀通络等方面入手, 在治疗慢性气道疾病、改善气道重塑、延缓肺功能下降等方面获得了较好的临床疗效。

1 药理作用

蝉蜕、僵蚕、地龙三大虫类药物对缓解支气管痉挛、扩张支气管、减少痰液分泌、疏通气道均具有良好的作用。

1.1 蝉蜕 蝉蜕首载于《名医别录》, 其味甘咸, 性凉, 归肺、肝经, 具有宣散风热、利咽透疹、退翳明目、祛风解痉之功效。《本草纲目》记载: “其气清虚, 故主疗一切风热之症。”现代研究发现蝉蜕具有明显的镇咳、祛痰、平喘、解痉的药理作用。一项动物实验研究显示, 蝉蜕水提取物具有明显的镇咳、祛痰作用, 可降低血清中白细胞介素 (IL) - 2、IL - 5、血栓素 B_2 含量, 升高 6 - keto - PGF 1α 含量, 缓解慢性炎症, 改善微观血瘀状态, 间接缓解支气管平滑肌痉

挛^[3]。另一项国外研究也发现了蝉蜕对气道神经节接头有阻断作用, 可降低反射反应和横纹肌的紧张度, 有定惊和解痉的作用^[4]。

1.2 僵蚕 僵蚕首载于《神农本草经》, 其味辛咸, 性平, 归肝、肺经, 具有祛风解痉、化痰散结、通络止痛之功效。《本草纲目》记载: “可散风痰结核、瘰癧、头风、风虫齿痛, 皮肤风疮, 丹毒作痒, 一切金疮, 疗肿风痔。”莫雪林等^[5]认为, 僵蚕咸则降, 辛则升, 升降相因, 可宣散肺气, 止咳平喘。现代药理研究发现, 僵蚕具有抑菌、消炎、抗血小板、抗氧化、舒张气道平滑肌、降低迷走神经张力等作用。黄居敏等^[6]认为, 僵蚕可降低血清 IL - 4 的含量, 抑制辅助性 T 细胞 (Th) 2 水平, 升高干扰素 (IFN) - γ 活性, 增强 Th1 水平, 恢复 Th1/Th2 平衡。一项研究发现了僵蚕中的多肽或氨基酸成分具有一定的抗凝作用, 可抑制血小板趋化聚集, 抑制血管重塑, 起到改善 COPD 患者气道重构的作用^[7]。另一项研究也发现僵蚕中所含的蛋白质可增加肾上腺皮质类激素的分泌, 从而起到抗炎、抗过敏的作用; 其化痰解痉平喘作用很有可能与其类激素样作用有关^[8]。王禄^[9]发现僵蚕水提液可能通过调节机体 IL - 4 和 IFN - γ 的水平, 达到调节 Th1/Th2 平衡、有效控制哮喘发作的目的。黄晓松等^[10]也发现僵蚕水提取物可通过减轻 COPD 大鼠模型肺内局部炎症反应, 减少炎症因子气道黏膜下浸润, 起到缓解慢阻肺急性加重的作用。

1.3 地龙 地龙首载于《神农本草经》, 其味咸, 性寒, 归肝、脾、膀胱经, 具有清热平肝、息风定痉、平喘通络等作用。现代药理研究发现, 地龙中的谷氨酸、天冬氨酸、亮氨酸等可提高巨噬细胞功能, 促进淋巴细胞的分化, 增强机体免疫功能^[11]。地龙中提取的琥珀酸、蚯蚓素、次黄嘌呤可抑制慢性哮喘模型小鼠肺组织中 α - 平滑肌肌动蛋白 (α - SMA)、纤维连接蛋白 (FN) 的表达, 降低 IL - 6、肿瘤坏死因子 - α (TNF - α) 等炎症因子的释放, 进而可降低气道阻力, 舒张支气管, 改善肺功能^[11]。新近研究发现, 地龙性善走窜, 通行经络, 且其性寒善清, 长于清肺热、平喘咳, 对于痰瘀互结、肺热郁滞型哮喘效果为佳^[12]。一项基础研究发现地龙水煎液可抑制气道高反应, 拮抗组胺和毛果芸香碱对气道

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81403219); 天津市高等学校创新团队规划项目 (编号: TD13 - 5051); 天津市高等学校科技发展基金计划项目 (编号: 20130207)

第一作者: 张焱, 女, 医师, 2017 级硕士研究生, 研究方向: 中医内科学 (呼吸病学临床与基础研究)

通讯作者: 王强, 男, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 中医、中西医结合呼吸系统疾病临床与基础研究, E - mail: sxzlfzs@126.com

收缩,抑制哮喘气道重构^[12]。一项动物实验发现地龙大剂量组中a-SMA及FN阳性表达、a-SMA mRNA及FN mRNA的表达与哮喘组相比较均显著降低,由此可推测其作用机制可能与降低A-SMA及FN的表达有关^[13]。另外地龙还可通过纤溶和抗凝作用改善COPD的高凝状态^[14]。氧化应激是COPD发生发展的一个重要机制,研究表明COPD患者TNF- α 和IL- β 的过度增殖,可促进中性粒细胞向小气道聚集,并释放大氧自由基,进一步损伤气道表面上皮细胞的细胞膜和线粒体膜,造成脂质过氧化,导致细胞损伤和凋亡^[15]。研究发现地龙具有较好的抗氧化作用,能降低小鼠超氧化物歧化酶和丙二醛含量,对羟基自由基和超氧阴离子有不同程度的抑制作用^[16]。

2 临床应用

2.1 支气管哮喘 支气管哮喘是一种异质性疾病,属于中医学“哮病”范畴,发时喉中有哮鸣声,呼吸气促困难,甚则喘息不能平卧^[17]。《素问·阴阳别论》记载:“阴争于内,阳扰于外,魄汗未藏,四逆而起,起则熏肺使人喘鸣”;虞抟《证治汇补·哮病》论:“哮即痰喘之久而常发者,因内有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰,三者相合,闭拒气道,搏击有声,发为哮病”。因此本病病因病机多为脏腑功能失调,升降气化失司,造成痰饮内生,伏藏于肺,外邪引触而发。历代医家多认为风、痰、瘀、虚贯穿哮病发作的始终^[18]。晁恩祥教授发现气道痉挛狭窄与中医学“风动则痉”理论相近,首创“风哮”理论,并指出“风痰阻肺,气道挛急”是哮喘发作的主要病机。治疗当祛风解痉、化痰平喘,常用麻黄、杏仁、地龙、僵蚕、蝉蜕、白果、苏子等,形成了特有的思路和方法^[19],经大量临床观察证实,疗效显著。国医大师朱良春善用地龙配伍僵蚕,共同起到祛风化痰、通络平喘的作用。朱老认为:地龙味咸性寒,善泻肺热,平喘通络;僵蚕疏风散邪,化痰散结,并有明显抗过敏作用,二者相伍,善治痰热互结型哮喘及过敏性哮喘;对于哮喘日久,顽固不化者,朱老善用地龙与廬虫配伍,起到祛风化痰、活血通络的作用^[20]。章次公也认为:瘀血是顽哮病情反复发作的重要病理因素,故常在止咳、化痰、平喘、扶正治法的基础上加入活血化瘀之品。“虫蚁迅速飞走诸灵”,虫类药可有通络止痛、祛风止痉的作用^[21]。研究证明,虫类药可改善微循环,增加血流量,改善肺组织血液供应,抑制气道结构性改变^[22]。吴银根教授在治疗支气管哮喘中多加用虫类药物,常用者有蜈蚣、地龙、僵蚕、全蝎、蝉蜕等,取其走肝经、平肝木、入络搜风之功,其作用远胜于荆、防、麻、羌等植物类祛风药^[23],而这些药物均具有舒张支气管平滑肌、缓解支气管痉挛、抗凝抗过敏等作用^[24]。

咳嗽变异性哮喘是哮喘的一种特殊类型,以慢性咳嗽为主要或唯一临床表现,夜间及清晨咳嗽较重。尚金宝^[25]在治疗咳嗽变异性哮喘临证过程中,加用地龙等祛风药,有效率为95.83%。李文劲^[26]以自拟方(全蝎、僵蚕、蝉蜕、地龙、葶苈子、南沙参、百部、五味子等)为主联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘37例,总有效率为94.59%,治疗组第1秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰值流速百分比较对照

组改善显著。罗玉君等^[27]认为地龙可平内风,能搜经通络,通达气机,逐散痰火。孙舒雯等^[28]认为地龙能祛络中之风痰,与其他诸药合用,使得痰饮消除,咳喘自平。另外,俞景茂教授认为哮喘发作期痰饮留伏,痰瘀交结,地龙与僵蚕是小儿哮喘发作期时的必选药物^[29],临床上也多与蜈蚣、全蝎等配伍应用,以祛风通络祛痰瘀。

2.2 COPD COPD为多种慢性肺系疾患反复发作,迁延不愈,导致肺气胀满、不能敛降的一种病证,属于中医学“肺胀”范畴。临床表现为胸部膨满,憋闷如塞,喘息上气,咳嗽痰多,烦躁,心悸,面色晦暗,或唇甲发绀,浮肿,严重者可出现神昏、惊厥、出血、喘脱等危重证候^[30]。该病多呈进行性发展,可发展为肺心病或呼吸衰竭,对患者生活质量造成严重影响,且临床致死率和病死率均较高^[31]。研究表明,慢性阻塞性肺病与机体的异常炎症反应有关,肿瘤坏死因子- α 、白介素及C-反应蛋白等炎症细胞因子均参与炎症反应过程^[32]。COPD的病因主要为久病肺虚,内伤久咳、支饮、喘哮、肺癆等迁延失治,痰浊潴留,壅阻肺气,气之出纳失常,还于肺间,日久导致肺虚,成为发病的基础^[33]。六淫外邪每易乘虚侵袭,使病情反复发作,日益加重。隋·巢元方《诸病源候论》记载:“肺虚为微寒所伤则咳嗽,嗽则气还于肺间则肺胀,肺胀则气逆,而肺本虚,气为不足,复为邪所乘,壅痞不能宣畅,故咳逆,短乏气也。”《丹溪心法·咳嗽》曰:“肺胀而嗽,或左或右不得眠,此痰夹瘀血碍气而病。”提示病理因素主要是痰瘀阻碍肺气所致。王有奎认为:本虚标实是COPD基本病理特征,在发展的不同阶段,本虚以肺、脾、肾虚为主,标实主要指痰浊、水饮、血瘀,无论在急性期还是缓解期均存在“虚、痰、瘀”的病理现象,因此“肺虚痰瘀”是COPD的病机关键^[34]。晁恩祥治疗慢阻肺晚期出现多脏虚衰、痰瘀阻络之虚中夹实、虚实夹杂之证运用补肺通络法。多用黄芪、白芍、桂枝、五味子、莱菔子、穿山甲、薤白、太子参、丹参、麦冬、地龙、紫苏子、瓜蒌及僵蚕等药物,佐以止咳平喘药物^[35]。周仲瑛认为本病的病机为久病肺虚,病因乃外邪侵袭、情志不调、劳欲过度与饮食不当的反复发作。外邪引动伏痰是本病反复发作之根本原因。肺虚痰瘀是病机关键。肺为其主要病位,之后脾肾也受牵连,最终影响于心。痰瘀为主要病理因素,其病理性质多数是本虚标实与寒热错杂。治疗上多用麻黄、蝉蜕、半夏、僵蚕、地龙、苏木、白芥子等以解表散邪,祛痰化瘀,活血通络^[36]。张志念治疗肺胀主张益气活血、祛瘀通络、化痰散结,推崇虫蚁之药搜剔络道之邪,因顽症痼疾的病邪已伏很深,通络药物白芥子、忍冬藤等植物药难以取效,多使用廬虫、僵蚕、地龙、牡蛎等虫蚁药物,宗“飞者升,走者降,血无凝着,气可宣通”之意^[37]。何飞等^[38]观察了益气活血通络法对慢性阻塞性肺疾病气虚痰瘀型患者的临床疗效,对照组给予舒利迭吸入治疗,每次吸入1吸,2次/d。治疗组在其基础上加入益气活血通络方(党参、黄芪、当归、地龙、僵蚕、丹参、熟地黄等),3个月后,治疗组中医证候评分、COPD评估测试评分优于对照组($P < 0.05$)。姜莉等^[39]运用苏子降气汤加全蝎、地龙加减联合西药治疗痰浊阻肺型慢阻肺急性发作期

患者48例14d,总有效率、肺功能、血气指标FEV₁、FEV₁/用力肺活量、血氧分压和动脉血二氧化碳分压均较对照组有显著改善($P < 0.05$)。

3 结语与展望

支气管哮喘与COPD作为呼吸系统的两大慢病,具有发病率高、病程较长、易兼夹他患或二者合病的特点,严重威胁人类健康,影响患者生存质量。中医药在治疗慢性气道疾病中具有独特优势。蝉蜕、地龙、僵蚕药对通过缓解支气管痉挛、抗过敏、扩张支气管、抗凝、抗血栓、促纤溶、促进淋巴细胞转化等作用,可解除气道挛急,使气道通利,提高机体免疫力,从而达到止咳平喘的目的。近年来,随着虫类药在慢性气道疾病中的应用越来越广,越来越多的医家对虫类药的研究给予了重视,且近代药理研究也取得了可喜的成果,临证应用有了新拓展。但是目前研究多停留在专家经验总结、临床症状观察、单药药理作用等方面,而虫类药物对慢性咳嗽干预机制的实验研究还刚刚起步,仍需进行深入研究,在动物试验和临床中进一步探索虫类药物的药理作用机制和配伍规律,为其在临床合理的应用提供科学依据。

参考文献

- [1] 申永春,文富强.《慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识》解读[J].中国实用内科杂志,2016,36(2):131-132,136.
- [2] 马红霞,罗建江.加减三子养亲汤辅助治疗支气管哮喘对患者肺功能及气道重塑的影响[J].世界中医药,2018,13(9):2140-2143.
- [3] 赵子佳,周桂荣,王玉,等.蝉蜕的化学成分及药理作用研究[J].吉林中医药,2017,37(5):491-493.
- [4] 罗玉君,倪晓良,黄斌,等.中医药治疗小儿咳嗽变异性哮喘用药规律研究[J].新中医,2018,50(8):33-36.
- [5] 莫雪林,胡美变,肖禾,等.僵蚕的本草考证[J].中药与临床,2016,7(5):47-50.
- [6] 黄居敏,苏明声,张亚梅,等.僵蚕化学成分研究[J].中药材,2017,40(1):87-89.
- [7] 任宇哲,李竹英.中医药治疗哮喘的作用机制研究进展[J].中医药信息,2018,35(2):128-130.
- [8] 王爱华,赵霞,董盈妹,等.固本防哮饮对支气管哮喘缓解期小鼠肺组织MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2蛋白的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(1):183-186,229.
- [9] 王禄.浅议虫类药在哮喘病中的应用[J].河南中医,2016,36(7):1284-1286.
- [10] 黄晓松,于春艳,罗银利,等.僵蚕天南星方对急性缺血性脑水肿大鼠水通道蛋白4表达的影响[J].中医药导报,2015,21(12):6-9.
- [11] 祝丁,张超,赖天文,等.中药对支气管哮喘气道重塑干预机制研究进展[J].中国实用内科杂志,2016,36(8):694-697.
- [12] 张秋风,李薇,吴晓东.气道重构的发病机制与地龙的药理作用[J].医学综述,2018,24(6):1115-1120.
- [13] 汪磊,尤可,李善刚.地龙及其配伍在治疗支气管哮喘中的应用[J].亚太传统医药,2018,14(4):103-105.
- [14] 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.
- [15] 陈芳莉.苏子降气汤加全蝎、地龙加减治疗痰浊阻肺型AE-COPD的效果及安全性[J].临床医学研究与实践,2018,3(23):138-139.
- [16] 陈艳虹.苏子降气汤加全蝎、地龙加减对痰浊阻肺型AECOPD的临床疗效[D].南京:南京中医药大学,2017.
- [17] 梁亚光,李斌,谢俊刚,等.穴位疗法治疗哮喘的临床效果及机制[J].世界中医药,2018,13(2):445-448.
- [18] 王宝玉.周平安教授治疗支气管哮喘的临床研究及经验总结[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [19] 孙慧媛,孙瑞华,李友林.以肺脾为核心的脏腑整体观辨证哮喘理论探讨[J].北京中医药,2017,36(8):683-685.
- [20] 朱金凤.朱良春扶正通络法治疗肺系难治病经验及治疗支气管哮喘的临床研究[D].南京:南京中医药大学,2015.
- [21] 方媛,李雁,周奕阳,等.章次公学术思想博采众方思路的研究[J].四川中医,2014,32(12):1-3.
- [22] 王娟,袁红霞.袁红霞运用虫类药经验[J].山东中医杂志,2018,37(3):225-227.
- [23] 孔庆寅,倪伟.吴银根教授应用虫类药物治支气管哮喘经验摘英[J].河北中医药学报,2013,28(4):41-42.
- [24] 刘庆银,张伟.张伟教授运用风药经验[J].长春中医药大学学报,2016,32(5):932-934.
- [25] 尚金宝.地龙定喘汤结合微波治疗咳嗽变异性哮喘48例疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(58):46.
- [26] 李文劲.黄龙止咳方联合西药治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床观察[J].四川中医,2018,36(1):95-97.
- [27] 罗玉君,倪晓良,黄斌,等.中医药治疗小儿咳嗽变异性哮喘用药规律研究[J].新中医,2018,50(8):33-36.
- [28] 孙舒雯,江凌圳.中医药治疗儿童哮喘的用药规律探讨及分析[J].浙江中医药大学学报,2018,42(8):672-676.
- [29] 蒋建英,章可谓,葛丹枫,等.俞景茂教授治疗小儿哮喘经验[J].中国中医急症,2018,27(1):162-164.
- [30] 龚年金,兰智慧,朱伟,等.国医大师洪广祥辨治慢性阻塞性肺疾病稳定期经验探析[J].中华中医药杂志,2018,33(3):951-954.
- [31] 王哲,李琳,王凯,等.基于关联规则分析的慢阻肺就诊人数与气象空气条件关系研究[J].中国数字医学,2018,13(4):2-4,47.
- [32] 范惠明,罗伟.小剂量阿奇霉素对慢阻肺患者TNF- α 、IL-8和CRP影响及对黏液高分泌抑制作用[J].湖南师范大学学报:医学版,2018,15(1):155-158.
- [33] 许光兰,李国生,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医治疗研究进展[J].吉林中医药,2018,38(4):486-489.
- [34] 郭璐璐,王济梅,董晓云.王有奎治疗肺胀经验浅谈[J].中医药导报,2017,23(4):114-116.
- [35] 屈毓敏.晁恩祥学术思想总结及疏风解痉法治疗感染后咳嗽临床观察[D].北京:中国中医科学院,2016.
- [36] 王志英,金路.周仲瑛教授治疗慢性阻塞性肺病的经验[J].南京中医药大学学报,2013,29(6):585-587.
- [37] 黄鹤,张念志.张念志教授运用益气活血化痰法治疗肺胀[J].长春中医药大学学报,2017,33(2):229-231.
- [38] 何飞,汝融会,陈爱凤,等.益气活血通络法治疗慢性阻塞性肺疾病D组稳定期的临床观察[J].中华中医药学刊,2017,35(6):1466-1468.
- [39] 姜莉,张伟.苏子降气汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期效果观察[J].基层医学论坛,2018,22(7):968-969.

(收稿日期:2018-10-19)