



宠物临床常用慢性心衰药物的使用现状研究

侯显涛¹ 温华梅¹ 姜建波¹ 刘红芹¹ 蔡兰芬¹ 张 涛²

(1. 山东畜牧兽医职业学院 宠物科技系, 山东 潍坊 261061;

2. 北京农学院 兽医学(中医药) 北京市重点实验室, 北京 102206)

中图分类号: S859. 79⁺2

文献标识码: B

文章编号: 1004-7034(2018) 10-0192-03

摘 要: 随着宠物行业的发展, 慢性心力衰竭(CHF) 的发病率逐渐升高。笔者总结并比较了宠物临床常用的正性肌力药物、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中药制剂等治疗慢性心力衰竭药物的作用机制、毒副作用、使用现状及研究进展, 为宠物临床从业者在对慢性心力衰竭的治疗过程中正确选择并合理使用提供借鉴与参考。

关键词: 宠物; 慢性心力衰竭(CHF); 临床; 药物; 使用现状

随着宠物行业的发展, 我国宠物已逐渐步入老龄化。近年来, 犬猫心血管疾病在宠物临床逐渐增多。在该类疾病的发生发展过程中, 慢性心力衰竭(CHF) 是各种原因所致心脏疾病发展到晚期时难以避免的结局^[1], 也是患病动物死亡的主要原因。据不完全统计, 北京、上海等发达地区犬 CHF 的发病率约占宠物临床病例的 26% 而 CHF 病因的复杂性及症状的多样性对临床从业者提出了更高的要求, 在药物的使用方面, 需根据病患的实际情况合理选择抗心力衰竭药物, 笔者

现就宠物临床常用的治疗心衰药物的使用及研究进展进行探讨, 以期对宠物临床用药提供参考。

1 正性肌力药物

随着对心力衰竭生理、病理和治疗研究的深入, 现已证实心力衰竭的主要发病机制为心肌的病理性重构。导致心力衰竭有两个关键过程, 一为心肌坏死、凋亡自噬等心肌细胞凋亡的发生, 二是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS) 和交感神经系统过度兴奋等神经内分泌系统过度激活所致的系统反应, 而切断以上两个关键过程是有效防治心力衰竭的基础。因此, 发生心力衰竭时增强心肌收缩力的正性肌力药物在医学临床的地位逐渐降低, 且已有的研究结果证实该类药物只能缓解临床症状, 并不能改变预后与降低死亡率。因此, 近年来对该类药物的使用存有争议^[2]。人医临床上该类药物的代表药物有洋地黄、地高辛、多巴

收稿日期: 2017-07-31; 修回日期: 2018-01-29

基金项目: 山东省高校科技计划项目(J14LF53); 北京农学院兽医学(中医药) 北京市重点实验室开放课题项目(KF2016034)

作者简介: 侯显涛(1979—), 男, 讲师, 硕士, 研究方向为中西兽医结合, xthou_1@163.com.

水, 潮黏而发生黏壁, 高温又造成焦糊, 集粉率也较低; 故应将温度调节至集粉率最大、含水率最低的临界进风温度, 使得原料液滴与热空气充分接触, 干燥过程迅速且黏壁损失最低。

近年来, 随着现代药学科技的发展和医学水平的进步, 对鹿血的临床和药理研究早已不仅仅局限于保健, 鹿血逐渐用于医疗、保健及疾病预防等多方面, 并且其化学成分繁富, 药理作用广泛。鹿血的各种初级粗浅开发产品均有很好的疗效和市场占有率, 而深度开发与研究成果的应用必将一改鹿血产品种类少、成分繁杂、开发度低的局面, 对促进我国鹿血资源的进一步开发和利用具有重要的理论和实践指导意义。

参考文献:

- [1] 胡太超, 陶荣珊, 李庆杰, 等. 鹿血多肽的制备工艺及抗氧化能力研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(17) : 107-110.
- [2] 张郑瑶, 尚禹东, 牟凤辉, 等. 鹿茸多肽及其生长因子制备工艺

的研究进展[J]. 特产研究, 2011, 33(3) : 69-72.

- [3] 兰颖. 鹿血主要功能成分提取及其微胶囊化研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [4] 刘毅, 刘永峰, 张振兴, 等. 马鹿血蛋白的酶解及多肽的分离纯化[J]. 食品科技, 2013, 38(10) : 249-252.
- [5] 刘毅, 张君蕊, 刘永峰, 等. 响应曲面法优化鹿血多肽制备工艺[J]. 食品科技, 2016, 41(5) : 136-140.
- [6] 张志颖, 孙佳明, 牛晓晖, 等. 鹿血化学成分及其药理作用研究[J]. 吉林中医药, 2013, 33(1) : 61-63.
- [7] 薄士儒, 李庆杰, 王春雨, 等. 鹿茸化学成分与药理作用研究进展[J]. 经济动物学报, 2010, 14(4) : 243-248.
- [8] 柯李晶, 林冬云, 黄晓南, 等. 不同加工工艺鹿茸的蛋白成分和活性比较[J]. 中药材, 2008, 31(1) : 11-14.
- [9] 李和平. 中国茸鹿品种(品系) 的鹿茸化学成分[J]. 东北林业大学学报, 2003, 31(4) : 26-28.
- [10] 徐馨, 韩欢胜. 鹿血总蛋白分离工艺参数研究[J]. 现代化农业, 2017(4) : 55-57.

(020)

酚丁胺等,宠物临床常用药物为匹莫苯丹。

匹莫苯丹主要通过提高收缩蛋白——肌原蛋白 C 的钙离子敏感性而引起阳性变力作用,并改善心力衰竭,由于该药抑制磷酸二酯酶(PDE)活性,可增加心肌及血管平滑肌中的环磷酸腺苷(cAMP)含量,进而产生正性变力作用和血管舒张作用,因此对改善心脏功能起一定作用。目前该药在宠物临床应用良好,动物对其有较好的耐受性,而其导致的极少数病患发生腹泻、呕吐、氮质血症等不良反应的产生机制尚待进一步研究。

2 利尿剂

CHF 的病患均伴有不同程度的水盐代谢障碍。如左心衰竭使肺静脉压力增高,血浆渗透压的增高可导致肺充血与肺水肿;而右心衰竭则可使静脉回流受阻,进而引起腹水。故排出机体内潴留水液是治疗 CHF 必不可少的过程,而利尿剂是目前唯一能充分控制和有效消除液体潴留的药物。按利尿效用或作用部位,利尿剂可分为:髓袢利尿剂(高效)、噻嗪类利尿剂(中效)、保钾利尿剂(低效)^[3]。

髓袢利尿剂主要作用于肾小管髓袢升支粗段,通过抑制管腔膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 载体,减少肾小管管液中 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 与 Cl^- 的吸收,抑制肾单位的浓缩与稀释功能,排出大量接近于等渗的尿液,进而产生利尿作用。由于本段肾小管对 NaCl 具有强大的重吸收能力,且不易导致酸中毒,因此本类药物是目前最有效的利尿药。但需要指出的是,长期使用该类药物可使病患产生明显的低镁血症、低血钾症,而由于 Ca^{2+} 在远曲小管可被主动重吸收,故一般不引起低钙血症。宠物临床目前常用的髓袢利尿剂主要有呋塞米(速尿)或托拉塞米。

噻嗪类利尿剂主要作用于肾皮质部的远曲小管,只影响肾脏的稀释功能,对肾脏的浓缩功能无影响。其作用机制是抑制远曲小管近端 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 共转运体,抑制 NaCl 的重吸收。由于转运至远曲小管的 Na^+ 增加,促进了 $\text{K}^+ - \text{Na}^+$ 交换,尿中除排出 Na^+ 、 Cl^- 外, K^+ 的排泄也增多,故长期服用可引起低血钾症。此外,与袢利尿药相反,本类药物还促进远曲小管由甲状旁腺激素调节的 Ca^{2+} 重吸收过程,因而长期服用又可引起高血钙症。双氢克尿噻是目前宠物临床较为常用的噻嗪类利尿剂。

保钾利尿剂又称低效利尿药,主要作用于肾脏的集合管和末段远曲小管,利尿作用依赖于体内醛固酮水平,适合伴有醛固酮增多的顽固性水肿,但又不可避免地引起高血钾症,主要代表药为螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利等,极少用于宠物临床。

此外,合理使用利尿剂还是其他治疗 CHF 药物取得成功的关键因素之一。如利尿剂用量不足会降低对血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的反应,增加

使用 β 受体阻滞剂的风险;利尿剂过量则会导致血容量不足,会增加发生低血压、肾功能不全和电解质紊乱的风险^[4]。因此,恰当使用利尿剂是有效治疗 CHF 的基础。

3 血管紧张素转换酶抑制剂

研究结果表明,慢性心力衰竭病患不但有血液动力学的改变,还伴有广泛的神经内分泌异常变化。在初始的心肌损伤以后,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统兴奋性增高,激活多种内源性的神经内分泌物质和细胞因子,促进心肌重构,加重心肌损伤和心功能恶化,又进一步激活神经内分泌物质和细胞因子,周而复始形成恶性循环,加重了 CHF 的进程^[5]。血管紧张素 II(Ang II)是 RAAS 的主要活性物质,能直接刺激血管平滑肌收缩,促进肾小管对钠的重吸收,刺激肾上腺皮质释放醛固酮,并且促进心肌肥厚和纤维化。ACEI 能竞争性地阻断 Ang I 转化为 Ang II,从而降低循环系统和组织内的 Ang II 的水平,还能阻断 Ang I-7 的降解,使其水平增加,进一步起到扩张血管及抗增生作用。此外,ACEI 作用于激肽酶 II,抑制缓激肽的降解,提高缓激肽水平,通过缓激肽-前列腺素-NO 通路而发挥有益作用。目前,ACEI 已被证实是能降低 CHF 患者病死率的第一类药物,也是循证医学证据积累最多的药物,是公认的治疗 CHF 的基石和首选药物^[6]。该类药种类繁多,广泛应用于宠物临床,如贝那普利、咪达普利、依那普利等。

因 ACEI 可阻止醛固酮的合成,进而减少 K^+ 的丢失,故长期使用可导致病患发生高血钾症。同时,药物本身为血管紧张素抑制剂,故极少数病患在首次用药或治疗最初 24 h 内会发生血管性水肿,而本身有血管性水肿的过敏性体质的宠物也应慎服此药。如首次使用 ACEI 后,病患出现运动无力,可视黏膜苍白的临床表现,则极可能为一过性血压过低所致,但需要说明的是,即使首次给药出现症状性低血压,重复给予同样剂量也不一定会再发生。另外,该类药主要由肝脏代谢并经肾脏排泄,长期服用还可造成肝脏、肾脏功能的损伤,因此在投服时应及时监控肝脏、肾脏指标,必要时停药;同样,有肝功能或肾功能不全的病患也应慎服此类药物。

4 中药

中医在治疗 CHF 方面有着悠久的历史和丰富的经验,中医自古对类似心衰症候群的病因病机和治疗就有所认识并且中药疗效显著。人医临床常用的经典方剂有参附汤、保元汤、桃红四物汤、五苓散、真武汤、苓桂术甘汤、葶苈大枣泻肺汤等;而对单味中药治疗 CHF 的研究多集中在丹参、人参、黄芪、附子、桂枝、桃仁、猪苓、茯苓、泽泻等药物上。部分药物如人参皂甙、黄芪多糖等中药有效成分或纯品的研究也逐渐增多,



其疗效也被证明。侯晓亮等^[7]在利用参附注射液治疗 CHF 实践中证明在治疗前后心率、左室射血分数 (LVEF) 及血浆氨基末端脑钠素前体 (NT-Pro-BNP) 等心功能指标与常规西药治疗组相较均有较明显的提高。中成药芪苈强心胶囊已广泛应用于人类 CHF 的治疗, 该类药物的益气温阳、活血利水功效与西医治疗心力衰竭的利尿、扩血管、强心有异曲同工之妙^[8]。

以上部分单味中药、方剂或中药有效成分在人医 CHF 的治疗过程中已取得较好的效果。此外, 中药还具有低毒副作用与不易产生耐药性等优势, 因此此类药物或方剂的开发与应用将具有广泛的市场前景。需要指出的是, 目前宠物临床使用中药治疗 CHF 多为个案并单独组方, 其临床效果与作用机制也有待进一步探究。

5 其他

类氨茶碱药物——Aminyllin (商品名: 肺心康) 为嘌呤受体阻滞剂, 能对抗腺嘌呤等对呼吸道的收缩作用, 有益于改善呼吸功能; 同时该药还有微弱舒张冠状动脉、外周血管和胆管平滑肌作用, 有轻微增加收缩力和轻微利尿作用, 因此在宠物临床上可做为 CHF 的辅助性治疗药物^[9]; 此外, 辅酶 Q10 作为细胞线粒体中的能量转换剂, 通过转移和传递电子参与三羧酸循环产生三磷酸腺苷 (ATP) 供细胞代谢使用, 有助于为心肌提供充足氧气, 也可见于宠物临床 CHF 的辅助治疗^[10]。但以上两类辅助类药物的确切作用还有待进一步研究。

当然在 CHF 的治疗方面, 人类医学研究的更为深入与透彻, 在药物的使用与选择方面也更加的宽泛, 如 β 受体阻滞剂: 美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛等; 醛固酮受体拮抗剂: 螺内酯和依普利酮等; 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB): 科素亚、代文等, 伊伐布雷定、他汀类药物等都在临床有所使用, 而 ACEI、 β 受体阻滞剂加用醛固酮受体拮抗剂, 已成为治疗

CHF 的基本治疗方案, 其三药合用在人类医学上更被称之为治疗 CHF 的“金三角”^[11]。我国每年的心力衰竭诊断和治疗指南对 CHF 的诊治都有最新的解释与说明。但不可否认的是宠物老龄化在全球范围内只是初现, 以上药物更少见于宠物临床。

总之, 虽然宠物临床 CHF 病患数量逐渐增多, 但如何选择与合理使用治疗药物仍需宠物临床从业者进一步地探索与实践。

参考文献:

- [1] 郭燕青. 复方丹参滴丸对慢性心力衰竭患者心功能及 BNP 水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11 (12): 1444-1445.
- [2] 戴秋艳, 吴莹. 正性肌力药物在心力衰竭治疗中的应用 [J]. 中国医刊, 2006 (5): 18-21.
- [3] 宋菲, 张冬颖, 刘剑. 利尿剂在心力衰竭中的治疗进展 [J]. 医学综述, 2015, 21 (8): 1427-1429.
- [4] 葛跃, 梁化强, 刘玮. 利尿剂药物治疗高血压所致 51 例不良反应分析 [J]. 上海医药, 2017, 38 (3): 38-40.
- [5] MYDLOWSKA B, SALOMON P. Cytokines and remodeling of the heart in patients with congestive heart failure [J]. Pol Arch Med Wewn, 2003, 109 (1): 23-27.
- [6] 陆翠林, 张兴荣. 血管紧张素转换酶抑制剂临床应用研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31 (4): 535-538.
- [7] 侯晓亮, 洪健康, 肖雪云, 等. 附子汤对慢性心力衰竭患者心功能及血浆 NT-pro-BNP 的影响 [J]. 新中医, 2013, 45 (12): 32-34.
- [8] 郑偕扣, 孙利, 孙兰军, 等. 强心力胶囊结合西药治疗慢性心力衰竭 46 例临床疗效观察 [J]. 北京中医, 2006 (3): 190-191.
- [9] 廖永城. 多索茶碱与氨茶碱对慢性阻塞性肺疾病的治疗效果、安全性分析 [J]. 中国实用医药, 2017, 12 (13): 22-24.
- [10] FOTINO A D, THOMPSON-PAUL A M, BAZZANO L A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97 (2): 268-275.
- [11] 唐娟, 唐悦. 心力衰竭药物治疗研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 31 (1): 282-284.

(020)

S8(除 S812) 畜牧、动物医学、狩猎、蚕、蜂(除草地学、草原学)类核心期刊表

序号	刊名	序号	刊名	序号	刊名
1	畜牧兽医学报	7	中国畜牧兽医	13	中国饲料
2	中国预防兽医学报	8	中国兽医杂志	14	黑龙江畜牧兽医
3	中国兽医科学	9	中国畜牧杂志	15	家畜生态学报
4	中国兽医学报	10	畜牧与兽医	16	中国动物传染病学报
5	动物营养学报	11	蚕业科学	17	饲料工业
6	动物医学进展	12	中国家禽	18	中国兽药杂志

S812 草地学、草原学类核心期刊表

序号	刊名	序号	刊名
1	草业学报	3	草地学报
2	草业科学	4	中国草地学报