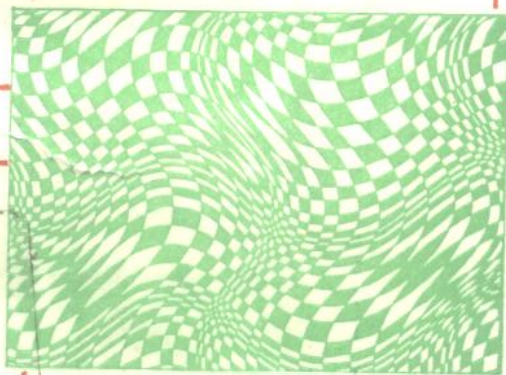


# 水蛭 的临床应用

主编 牛祝琴 丛月珠



人民军医出版社

# 水蛭的临床应用

## SHUIZHI DE LINCHUANG YINGYONG

主编 牛祝琴 丛月珠  
审阅 谭成祥  
编著 牛祝琴 丛月珠 张仲昭  
韦春民 ~~秦自安~~ 徐晓东

人民军医出版社

1994·北京

## 图书在版编目(CIP)数据

水蛭的临床应用/牛祝琴主编;丛月珠等编著.-北京:  
人民军医出版社,1994.8

ISBN 7-80020-484-7

I. 水… II. ①牛… ②丛… III. 水蛭-活血祛瘀药-  
中草药 N. R282.740.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 02993 号

2130/26

责任编辑 姚 磊 李占春

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号 邮政编码:100842 电话:8222916)

北京丰华印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

\*

开本:787×1092mm1/32·印张:4·字数:84 千字

1994 年 8 月第 1 版 1994 年 8 月(北京)第 1 次印刷

印数:1~21.500 定价:4.20 元

ISBN 7-80020-484-7/R·425

〔科技新书目:326-187⑧〕

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社负责调换)

## 序

时已入冬，伏案细读牛祝琴同志送来之书稿，掩卷之时，心中自觉似严冬之际油生一缕春意，甚感欣慰。余从医几十载，在浏览医籍中，此首见专论中药水蛭之页，颇有感想：

其一，水蛭俗称蚂蝗，为世人所恶之害虫，然医家视之为宝，入药解众生疾苦，已有几千年历史了。历代医家不懈探索，在水蛭的炮制、制剂、治疗等方面积累了丰富的经验，留下了许多传世名方，为后世应用水蛭治疗多种疾病铺下了坚实的基石。作者本着继承祖国医药学的挚诚之心，查阅了大量文献，收集了许多验方，涉及诸多病证的治疗，将散见之水蛭用方集于一册，实为对水蛭系统研究之贡献，也为学习继承先人巧用水蛭之经验提供了捷径。

其二，水蛭入药历史久远，众医家在水蛭入药的许多具体问题止各有己见，也同样由来已久，如水蛭是否有毒，是生用还是炙用等。余深感，正因有各家之言，才推动了水蛭药用的不断深入发展。作者本着师古而不泥古之要旨，综述各家见解，予以中肯、辨证之分析，去伪存真，去粗取精，使许多问题有了较清晰的认识。而且，文中常常透出对水蛭药用之新意，其中不乏独到之见，实为难得。当然，文中所述之观点也非定论，同样需要进一步论证。但没有探讨就无以深入，不抛砖，又何以能引玉！

其三,目前,活血化瘀治则备受医家重视,开辟了崭新的领域。那么,水蛭作为破血逐瘀之要药,也已逐步加强了对其有效成分、药理作用、临床应用的深入研究,期望能在“治瘀”方面发挥其特殊功效,使众生免受百病之苦。作者既借鉴了水蛭传统药用之精华,又注重现代科学分析研究,还汲取了国内外水蛭研究的最新成果,这无疑对水蛭的应用与研究有极大的推动作用。

总之,余深感此书对医、药界同仁颇具参考价值,读之有益。为此,乐于为之作序,向作者祝贺,与读者共珍之。

房定亚

1993年12月25日

## 马 序

水蛭入药始载于《神农本草经》，具有破血逐瘀的功能，为历代医家所重用。随着现代医学技术的发展，对水蛭的研究与应用也取得了许多重大进展，治疗疾病的范围有所拓展，药物剂型有所扩大。国内外医药界逐步将其视为本世纪末最有前途的抗凝、抗栓药物之一，渴望在对其深入研究的基础上成为解脱患者病痛的良药。

牛祝琴、丛月珠等同志编写的《水蛭的临床应用》一书，是国内首次较为系统、全面地介绍中药水蛭的专著。书中对水蛭的介绍，既有祖国医药学的传统认识，又有现代科学分析的结果，某些部分是目前研究的最新成果。作者还针对医药界对水蛭认识上一时难以统一的一些问题，作了综合介绍，并予以严谨、科学的分析，还提出了一些颇具深度的新见解，为水蛭的研究提供了重要参考资料。本书着力介绍水蛭的临床应用，汇集整理水蛭药用的百余个方剂，其间凝聚了祖国医药学的精华，为继承发扬传统的中医学提供了方便。总之，本书具有很强的实用性、可读性。

我衷心地希望本书的出版能为中药水蛭的深入研究及临床应用注入新的活力。

马剑文

1994年1月于北京

## 前 言

水蛭是一味传统的中药,在破血逐瘀治疗中具有独到之功效,药用价值甚高。近年来,随着对活血化瘀治疗各种疑难病的研究不断深入,水蛭的药用也备受青睐。水蛭已广泛应用于治疗脑血管意外、肿瘤、妇科疾病等。水蛭制剂也在增多,如片剂、胶囊、口服液、注射剂等。对水蛭的有效成分、药理研究等也在不断深入。

水蛭是世界性承认的药物,欧洲、埃及、日本等,用水蛭治病的历史都很久远,有的已有上千年的历史。国外对水蛭的研究十分重视,1957年将从水蛭提取物中分离出的抗凝血物质定名为“水蛭素”(hirudin);1959年又提出水蛭提取物的醇制剂,作用强于水制剂等。

目前,国内外医药界共同认为,水蛭将成为抗凝、抗栓治疗中最有前途的药物之一。

有关水蛭药用研究、临床应用的记载,多散见于各类文献中,迄今未见有关水蛭的专著。作者研读了祖国医药学的有关论著,收集了大量有关资料,结合自己多年来的工作体会,编写了这本小册子,以向广大读者提供一些水蛭临床应用与研究方面的有关参考资料。

本书在编写过程中,中国中医研究院西苑医院院长、中国中医研究院老年病研究所所长、中国中医研究院专家委员会

委员、中华中医学会理事房定亚教授,曾专门抽时间详谈了许多重要修改意见,并写了序言;国家药典委员会委员、国家和军队科学技术进步奖医药口评委、全国药物分析委员会副主任马剑文教授,亲自审阅了一些重要章节,并作了序;河北农业大学冯渭田教授从动物学研究的角度提供了有关水蛭的宝贵资料;还有许多同事直接或间接地给予了热情的支持与帮助。值此一并深表谢意!

由于作者水平有限,加之对水蛭的研究将不断有新的成果出现,书中难免有误,敬请读者指正。

编 者

1994 年 1 月

# 目 录

|                              |        |
|------------------------------|--------|
| <b>第一章 水蛭的概述</b> .....       | ( 1 )  |
| 一、蛭类的性状 .....                | ( 1 )  |
| 二、药用水蛭原体 .....               | ( 3 )  |
| 三、干燥水蛭药材性状 .....             | ( 4 )  |
| 四、水蛭的采集 .....                | ( 4 )  |
| <b>第二章 水蛭的化学成分</b> .....     | ( 6 )  |
| 一、水蛭素 .....                  | ( 6 )  |
| 二、肝素 .....                   | ( 11 ) |
| 三、其它成分 .....                 | ( 13 ) |
| <b>第三章 水蛭的炮制</b> .....       | ( 16 ) |
| 一、传统的炮制方法及理论依据 .....         | ( 16 ) |
| 二、对传统炮制方法及理论的不同见解 .....      | ( 17 ) |
| 三、不同炮制方法对水蛭氨基酸含量的影响 .....    | ( 18 ) |
| <b>第四章 水蛭有效成分的提取</b> .....   | ( 21 ) |
| 一、水蛭素的提取方法 .....             | ( 21 ) |
| 二、水蛭有效成分的提取方法 .....          | ( 22 ) |
| <b>第五章 水蛭及水蛭素的药理研究</b> ..... | ( 24 ) |
| 一、水蛭入药的传统论述 .....            | ( 24 ) |
| 二、水蛭的药理作用 .....              | ( 26 ) |
| 三、水蛭素的药理作用 .....             | ( 28 ) |
| 四、水蛭素的药物动力学 .....            | ( 31 ) |
| <b>第六章 水蛭及水蛭素的毒副作用</b> ..... | ( 32 ) |

|                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| 一、吸血蛭对人体的伤害及防治 .....             | (32)         |
| 二、水蛭的毒副作用 .....                  | (34)         |
| 三、水蛭素的毒副作用 .....                 | (39)         |
| <b>第七章 水蛭的药用剂量、禁忌与配伍 .....</b>   | <b>(40)</b>  |
| 一、剂量问题 .....                     | (40)         |
| 二、禁忌问题 .....                     | (41)         |
| 三、水蛭的配伍 .....                    | (42)         |
| <b>第八章 水蛭的药用剂型 .....</b>         | <b>(45)</b>  |
| 一、内服类 .....                      | (45)         |
| 二、外用类 .....                      | (47)         |
| 三、注射剂 .....                      | (48)         |
| <b>第九章 水蛭及水蛭素的临床应用 .....</b>     | <b>(49)</b>  |
| 一、活水蛭的临床应用 .....                 | (49)         |
| 二、水蛭的临床应用 .....                  | (50)         |
| 三、水蛭素的临床应用 .....                 | (93)         |
| <b>第十章 重组水蛭素 .....</b>           | <b>(95)</b>  |
| 一、结构特点 .....                     | (95)         |
| 二、稳定性 .....                      | (96)         |
| 三、药理研究 .....                     | (96)         |
| 四、毒副作用 .....                     | (98)         |
| <b>第十一章 水蛭药用的探讨及开发应用前景 .....</b> | <b>(99)</b>  |
| 一、入药水蛭的种类 .....                  | (99)         |
| 二、加热处理对水蛭有效成分的影响 .....           | (105)        |
| 三、水蛭的醇制剂与水制剂 .....               | (108)        |
| 四、提取水蛭有效成分的最佳部位 .....            | (110)        |
| 五、水蛭的人工养殖 .....                  | (111)        |
| <b>附录:水蛭歌集 .....</b>             | <b>(114)</b> |

# 第一章 水蛭的概述

水蛭(SHUI ZHI; HIRUDO)系《中华人民共和国药典》名称。异名有马鳖、牛鳖、蚂蝗、水蚂蝗、马蜞、马蛭、蛟、蜞、虬、至掌、蛭螭、红蛭、黄蜞、医用蛭、肉钻子、水麻贴、沙塔平。因方言谐音将蛭读为痴,也称水痴、草痴。

药用水蛭系环节动物蛭纲水蛭科动物蚂蝗 *Whitmania pigra* Whitman、水蛭 *Hirude nipponica* Whitman 或柳叶蚂蝗 *Whitmania acranulata* Whitman 的干燥全体。

## 一、蛭类的性状

蛭类是高度特化的环节动物。有资料介绍,全世界约 2000 种(也有说 300 种),国内有 60 种左右。

蛭类体扁或略呈柱状或椭圆形,柔软。前后两端较狭,或头后有一颈。前后两端各有一吸盘,分别称为前吸盘和后吸盘,为吸附之用。口在前吸盘腹侧,口内有吻或无吻,有吻者其吻可伸出口外。肛门在后吸盘的背面。全身由许多体节组成,每体节上又有许多体环,外观体节与体环甚难区别。

蛭类体色变化甚多,或色彩鲜艳,或斑纹规则,或全身透明。

蛭类在身体的前端有眼点,其数目、位置和形状均因种类而别。

吸血的蚂蟥,其口腔内有三个颚,鼎足排列。颚上有一列锐刺,为刺破宿主皮肤的工具。咽的肌肉壁强健,它的收缩有

助吸吮血液。在咽的周围有许多单细胞唾液腺，能分泌粘液，内含蛭素，能防止宿主血液的凝固，因而有被蚂蟥吸血后而流血不止的现象。其实，吸血的蛭类数量较少，多数蛭类则为肉食性和腐殖食性。

蛭类为雌雄同体，异体受精。繁殖季节大多开始于春季饱食之后，产卵季节在 5~9 月，此时分泌大量粘液，形成茧，落入水边的湿土中，约半至一个月后，幼蛭孵出。吸血蛭的幼蛭离茧后即能吸血。蛭类的生长期较长，从幼体发育为成体一般需 4~5 年。

多数蛭类生活在淡水中，少数栖于海水中，也有的生活于潮湿土壤、草丛及树枝上。

淡水蛭类通常生活在比较温暖而又隐蔽的浅水区。多数生活在岸边或离岸附近两米深的水中，少数生活在近 50 米深的水中，在适宜的环境里，每平方米的底面上，蛭类的密度可达 700 多条。

生活在池水环境的蛭类，每逢池水临近干涸时，其身体渐渐失去大量的水分，然后蛰伏泥土中，体表细胞分泌粘液渐渐成为茧而包裹全身，渡过旱季或严冬。

多数蛭类为自由生活，少数为寄生。当它们吸足了宿主的体液或血液后，就离开了宿主自由生活。据说不少蛭类在吸足一次血后可供 9 个月的消耗。有些蛭类好捕食昆虫幼虫、椎实螺、扁卷螺、蠕虫和水蚯蚓等。有的除了上述食物外，又寄生在鱼、蛙的身上；有的寄生在鲤、鲫鱼的鳃盖上；也有的暂时寄生于鸟类者。我国云南、贵州、台湾等地，有一种鼻蛭能钻入人体鼻腔、咽头、呼吸道、尿道等部位寄生。

蛭纲分类甚为繁琐，一般分为四目：棘蛭目、吻蛭目、颚蛭目、石蛭目。我国无棘蛭目。我们常说的药用“水蛭”、“蚂蝗”，

属蛭目(Gnathobdellidae)医蛭科(Hirudinidae)也称为水蛭科。由此可见,并非所有的蛭类(蚂蝗)都入药治病,也并非所有的吸血蛭都入药。

## 二、药用水蛭原体

《本草纲目》中记载,药用水蛭“多取水中小者,用之大效”。药典指定的药用水蛭有三种:

### 1. 宽体金线蛭(Whitmania pigra, Whitman)

也称宽体蚂蝗,体长大,略呈纺锤形,扁平,长6~13cm,宽0.8~2cm,体环107,前吸盘小,颚齿不发达(图1)。生活于水田、河流、湖沼中,不吸血,吸食水中浮游生物、小型昆虫、软体动物的幼虫及泥面腐殖质等。冬季蛰伏土中,在我国分布最普遍。其干燥品称为“宽水蛭”、“蚂蝗”。



图1 宽体金线蛭



图2 日本医蛭



图3 柳叶蛭

### 2. 医用蛭(Hirudo nipponia Whitman)

也称日本医蛭、线蚂蝗、水蛭。体狭长稍扁,略呈圆柱形,长3~5cm,宽0.4~0.6cm,体环103。背部呈黄绿或黄褐色,背部和纵纹变化大,背中线和一条纵纹延伸到吸盘上,前吸盘较大,口内有3个颚,颚齿发达,后吸盘呈碗状,朝向腹面(图

2)。生活于水田及沼泽中，吸人畜血液，再生能力极强，能由断体再生成新体。冬季蛰伏。全国各地均有分布。其干燥品称为“水蛭”。

### 3. 茶色蛭 (*Whitmania acranulata*, Whitman)

也称为牛鳖。其体较宽体金线蛭略小，呈柳叶形，扁平，背部棕绿色，有五条细密的绿黑色斑点组成的纵线；腹面浅黄色，甚平坦，散布不规则的暗绿色斑点(图3)。其余与宽体金线蛭相似。全国大部分地区有分布。其干燥品称为“长条水蛭”、“柳叶蚂蝗”。

## 三、干燥水蛭药材性状

蚂蝗：呈扁平纺锤形，由多数环节组成，长4~10cm，宽0.5~2cm，背部黑褐色或黑棕色，稍隆起，有黑色斑点排列成五条纵纹；腹面平坦，棕黄色。两端各有吸盘1，前吸盘不明显，后吸盘较大。质脆，易折断，断面胶质状，气微腥。

水蛭：扁长，圆柱形，体多弯曲扭转，长2~5cm，宽0.2~0.3cm，全体黑棕色。质脆，断面不平坦，无光泽。气微腥。

柳叶蚂蝗：狭长而扁，长5~12cm，宽0.1~0.5cm。体两端均细。背腹面均呈黑棕色。质脆，有土腥气。

此外，四川省还有一种水蛭，为水蛭科动物细齿金线蛭 (*Whitmania edentula* Whitman) 干燥全体，呈扁长条形，长约2~3cm，宽约0.3~0.5cm，全体呈绿褐色或黑褐色，背有黄色条纹明显者俗称“金边蚂蝗”，也是药用上品。

水蛭佳品应是干燥、洁净，黑褐色，无杂质、无臭气。

## 四、水蛭的采集

捕捉水蛭的最佳季节为春末夏初及秋季。捕捉的方法有

两种：一是用畜血、腐肉诱捕。即用稻草束(或草束)蘸新鲜家畜血，或将腐肉置于细密的纱网中，放置在有水蛭的水田、池塘、河沟的水中诱捕；二是用灯光诱捕，即在安有网具的水面上放置电灯、煤油灯等照明灯具诱蛭进入网中。捕得后将水蛭洗净，通常用沸水烫死，摊平晒干。也有将捕捉的水蛭烫死后，用竹签插进水蛭尾部，将头部翻到尾端，拉出来，晒到八成干时，抽出竹签，再晒干。也可将水蛭用铁丝穿起来晒干。过去用石灰水、火碱将水蛭淹死的办法，以及将水蛭炒干的办法，不利于保持其有效成份，一般不再采用。

水蛭干体受潮后易生虫，故保存时应放置干燥通风处贮藏。

## 第二章 水蛭的化学成分

水蛭含多种活性成分、多种氨基酸和微量元素。

### 一、水蛭素(Hirudin)

水蛭素是水蛭所含主要有效成分。1884年, J·B·Haycraft 首先从医用水蛭的提取物中发现了这种抗凝血的物质; 1904年, Jacoby 将这种抗凝血的物质定名为水蛭素; 1955年, Markwardt 确定水蛭素为 65 个氨基酸的肽, 是血栓形成的一种特异抑制剂; 1976年, Petersen 等阐述了水蛭素的氨基酸序列, 在其 Val-Val 氨基末端第 63 位上为硫化蛋氨酸; 1980年, Baskova 等从水蛭头部提取的水蛭素中确定了一个 Ile-Val 氨基末端; 1984年, Dodt 等确定了 Petersen 的 Val-Val 序列, 同时发现了两种变异体。其中一种称为水蛭素 PA, 另一变异体尚未弄清。水蛭素 PA 有 66 个氨基酸, N 末端带 Ile-Thr。Brauer 等描述了另一种有较长氨基酸链的变异。所有变异都由 65 或 66 个氨基酸组成, 第 63 位为含硫蛋氨酸。

#### 1. 结构特点

(1) 水蛭素的结构: 水蛭素是水蛭刺伤人时从口腔腺体中分泌出的一种抗凝血物质, 导致刺伤局部出现流血不止的现象, 便于水蛭吸吮血液。药用水蛭素是灰白色粉末, 由 *Hirudo medicinalis* L 提取精制所得, 为多种氨基酸残基组成的单链多肽。肽链中不含精氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。六个半胱氨酸组成的三个二硫桥位于肽链的 N 端区域, 酸性氨基酸集中在

C 端区域,在 C 末端的最后九个氨基酸残基中有五个酸性氨基酸,并有一个硫酸化的酪氨酸。肽链中部还有一个由 Pro-Lys<sub>47</sub>-Pro 组成的特殊序列。

核磁共振研究表明,在水蛭素多肽链中无  $\alpha$ -螺旋结构,并把水蛭素分子分成三个区域,一个突出的指区(31~36 氨基酸残基构成),一个暴露的环区(47~55 氨基酸残基构成),一个中心核区(由 3~30、33~46 和 56~57 氨基酸残基构成)。通过二硫桥集结而成的,N 端是疏水的,而 C 端是亲水的,游离在分子的表面。水蛭素的 CD 谱不能用传统的蛋白质二级结构的三个成分( $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -折叠和无序结构)来说明。实验表明,椭圆率在 200 和 240nm 之间的变化,不是因为  $\alpha$ -螺旋,而可能是三个二硫桥和 Tyr-SO<sub>3</sub> 的贡献。

(2)水蛭素的组成:水蛭素由门冬氨酸(16)、谷氨酸(13)、半胱氨酸(6)、丝氨酸(4)、甘氨酸(9)、苏氨酸(4)、丙氨酸(1)、缬氨酸(3)、亮氨酸(4)、异亮氨酸(2)、脯氨酸(2)、苯丙氨酸(2)、酪氨酸(2)、组氨酸(1)、赖氨酸(4)等 15 种 74 个分子、68 个分子或 65 个分子氨基酸组成。分子量为 2000、7000 或 852 的蛋白质水解物。分子式 C<sub>30</sub>H<sub>60</sub>O<sub>20</sub>N<sub>8</sub>,也有的认为分子量为 13000。分子量在 7000 左右者认为分子中含有三个二硫键。水蛭素在肽链 N 末端有一白氨酸或异白氨酸群。分子中含有大比例的二羟基氨基酸类,所以呈酸性反应,但组成中无色氨酸、甲硫氨酸和精氨酸。等电点 pH 为 3.8(4.0)。目前已分离出 7 种水蛭素的异构体,纯的水蛭素常常以多聚体的形式存在。

## 2. 构效关系

(1)结构与功能的关系:水蛭素的二级和三级结构对其抗凝活性起决定作用。二硫键是决定其分子结构的稳定性,保持