

· 述 评 ·

血瘀证与活血化瘀研究¹⁾

陈可冀, 李连达, 翁维良, 等

中图分类号: R2-03

文献标识码: A

文章编号: 1672-1349(2005)01-0001-02

血瘀证与活血化瘀研究一直是传统中医药学和中西医结合研究中最为活跃的领域。自 20 世纪六七十年代以来, 中国中医研究院西苑医院血瘀证与活血化瘀研究课题组在继承传统中医的基础上, 注重创新和发展, 经过三代人、前后 40 余年的连续攻关, 在血瘀证基础理论、活血化瘀方药治疗冠心病和介入治疗后再狭窄作用机制、血瘀证诊断和疗效判定标准及防治冠心病和动脉粥样硬化新药研制开发等研究方面皆取得突出成果, 推动了中医药现代化研究的进程, 带动了中医药学基础和临床研究的发展。本课题被评为 2003 年度国家科学技术进步一等奖, 成为建国以来我国在传统中医药研究领域的历史最高奖项。

传统中医药学关于血瘀证的认识, 涉及多方面内容, 如“血行失度”“血脉不通”等, 可有“内结为血瘀”“污秽之血为血瘀”“离经之血为血瘀”和“久病入络为血瘀”等不同类型; 临床症状和体征有舌质紫暗或瘀斑、痛有定处、癥积聚等。但是, “血瘀证和活血化瘀”内涵的阐释还相对缺乏客观的描述和科学的界定。血瘀证与活血化瘀研究课题组将血瘀证的病因病机、整体宏观的临床症状和体征描述与现代医学微观病理生理改变相结合, 进行系统比较、归纳、分析研究, 证明血瘀证与血液循环和微循环障碍、血液高黏滞状态、血小板活化和黏附聚集、血栓形成、组织和细胞代谢异常、免疫功能障碍等多种病理生理改变有关, 其中以心脑血管病为主, 也可包括感染、炎症、组织异常增殖、免疫功能和代谢异常等多种疾病, 发展了血瘀证理论, 揭示了血瘀证的科学内涵。

在传统中医活血化瘀中药古代文献论述的基础上, 本课题组经过大量的临床实践观察和系统的基础实验研究, 从临床实际应用出发, 进一步规范了活血化瘀中药分类方法, 将常用活血化瘀中药分为和血药、活血药和破血药三类: ①和血类药物指有养血、和血脉作用者, 包括当归、丹参、生地黄、鸡血藤等 6 种; ②活血类药物指有活血、行血、通瘀作用者, 包括川芎、红花、三七、牛膝等 20 种; ③破血类药物指破血消瘀作用峻猛者, 包括大黄、水蛭、三棱、莪术等 11 种。同时证明活血化瘀类中药的作用机制主要在于活其血脉(改善心脑血管功能、血液物理化学性状、血小板及凝血系统功能、微循环等生理功能)、化其瘀滞(抗心肌缺血、脑缺血, 抑制血小板聚集, 抗凝、抗血栓形成等)。此外, 本课题组还证实活血化瘀药物具有以下作用: 抑菌、抗病毒, 抑制炎症反应, 治疗感染性疾病; 调节免疫功能, 加强机体免疫, 提高抵抗力, 用于感染性疾病; 抑制免疫反应, 用于免疫性疾病或器官移植等; 抑制组织异常增殖, 治疗恶性组织增殖(肿瘤)或良性组织增殖(息肉、癥痕)等。为拓展活血化瘀方药的临床应用范围、提高临床用药的针对性提供了科学的依据。

在四诊八纲辨证的传统中医诊断基础上, 本课题组采取宏观与微观结合、定性定量结合、辨证与辨病结合, 首先制定了

包括临床症状、舌象、脉象等内容的血瘀证诊断标准, 同时采用临床流行病学方法, 对血瘀证临床症状、体征、血液流变学、血小板功能和血栓形成状态等进行综合分析, 提出了血瘀证定量诊断方法; 对血瘀证舌诊、腹诊进行系统研究, 发现瘀血腹证与血瘀证的主要表现有较好相关性, 舌质的“质”分量值与血瘀证的轻重密切相关, 丰富了血瘀证的量化诊断。对冠心病血瘀证病人血小板结构、功能及冠状动脉病变程度等进行了病证结合的血瘀证研究, 建立了冠心病血瘀证的辨证标准及疗效评价标准, 成为中医临床病证结合诊断方法的一个范例, 使血瘀证的诊断无论在宏观整体还是在微观病理生理改变的诊断方面皆有法可依, 有标准可循, 得到了国内外学术界的普遍认可。本项研究制定的“血瘀证诊断标准”“冠心病心绞痛诊断标准及疗效判定标准”均被国家《中药新药临床研究指导原则》采用, 成为学术界和国家认可的临床诊断、治疗、疗效评价、新药研制及学术交流的标准。经检索中国科学引文数据库 CSD2000、清华全文期刊数据库引文字段(1994—2002)及中国生物医学文献数据库引文字段(CBM disc 1980—2002)引文光盘数据库, “血瘀证诊断试行标准”、“血瘀证诊断标准”和“冠心病心绞痛中医辨证试行标准”被引用达 232 次, “冠心病心绞痛疗效评定标准”被引用 43 次。其中血瘀证诊断标准的应用涉及中医内、外、妇、皮科、气功等科和现代医学呼吸、消化、循环、泌尿、内分泌、血液、运动、神经系统等 40 余种疾病, 产生了广泛的学科辐射作用。

长期以来, 活血化瘀方药主要用于跌打损伤、癥积聚、妇科疾病等病证, 较少用于冠心病的治疗。本课题组根据传统中医药学关于血瘀证的理论认识, 病证结合, 将冠心病的主要病理环节如血栓形成、血小板活化、血管狭窄、痉挛等和血瘀证联系起来认识冠心病发生的中医病因病机, 认为冠心病无论虚实, “心脉瘀滞、不通则痛”痛总是其病因病机的一个重要方面。首先倡导用活血化瘀方药治疗冠心病心绞痛、心肌梗死, 临床疗效较传统的宣痹通阳法有了明显提高, 并从血液生物流变学、血小板功能、细胞生物活性因子、基因蛋白表达的分子水平揭示了活血化瘀方药治疗冠心病的作用机制, 使活血化瘀成为现代中医临床治疗冠心病的主流和首选疗法。同时, 首先倡导采用随机、双盲、双模拟、多中心的临床研究方法客观评价活血化瘀方药治疗冠心病的安全性和有效性, 显著提高了中医药临床研究的科学水平。20 世纪 80 年代以来, 冠心病的治疗进入了冠状动脉介入治疗时代, 但介入治疗后的再狭窄成为限制冠心病介入治疗长期疗效的难点和焦点, 2000 年以前, 尽管现代医学应用许多新的药物和机械方法加以干预, 但冠心病介入治疗后再狭窄发生率仍在 30% 左右。本课题组针对再狭窄形成的病理生理改变如血管内膜损伤、平滑肌细胞增殖、胶原沉积等, 认为再狭窄的形成和中医血脉瘀滞相关, 首创活血化瘀制剂防治冠心病

1) 本课题获 2003 年度国家科学技术进步一等奖

介入治疗后再狭窄, 实验证明活血化瘀剂可干预再狭窄形成的许多病理环节, 临床研究证明此类药物可减少介入治疗后冠心病心绞痛复发, 预防再狭窄形成, 为这一国内外心血管病防治研究领域的难题开辟了中医药治疗的新途径。由于血瘀证病理生理改变和活血化瘀方药作用机制的揭示, 活血化瘀方药在临床各科得到了普及应用, 如急腹症、妇科病、风湿疾病、脑血管病、骨伤科疾病、五官科疾病、肿瘤等, 显著提高了中医临床疗效, 同时也促进了国际间的学术交流, 某些活血化瘀方药的临床疗效在一定程度上得到了国际范围内的认可。

在基础研究及中药新药开发研究中, 创建了多种血瘀证动物模型和心血管疾病模型, 如中国小型猪冠状动脉血栓形成模型、心肌细胞损伤模型、家兔髂动脉和猪冠状动脉介入治疗后再狭窄模型等; 建立了许多较为先进的实验方法, 如血液流变学观察、舌质微循环观察等, 构建了血瘀证和活血化瘀方药研究的现代化技术平台, 得到全国范围内的推广应用。在此基础上, 本课题组对 23 种常用的活血化瘀药、8 个经典古方和大量古方、验方、研制方、单味药及活血化瘀中药有效成分和部位进行深入系

统的实验研究, 进一步揭示了活血化瘀方药的作用机制和治疗规律。与兄弟单位合作首次完成冠心 II 号(冠心片、精制冠心片)的系统药效、毒理和临床基础研究, 在国内外产生了重大影响。同时和兄弟单位合作开发了数种心血管病中药新药, 特别是与地奥心血康药厂合作负责完成全部药理研究的迪奥心血康, 各类药物累计产值已达 40 亿元, 在国内外产生重大影响。日本仿制冠心 II 号制成冠心颗粒, 畅销日本及东南亚, 国内各地也纷纷仿制, 在冠心 II 号方的基础上加减化裁, 衍化出一系列新药, 推动了全国中药新药, 特别是治疗心脑血管病的新药的大发展, 为中医药现代化走向世界起到了示范作用, 推动了中医药的科学技术进步。

作者简介: 陈可冀(1930—), 男, 毕业于福建医学院 内科教授兼首席研究员, 中国科学院院士, 博士生导师, 本刊总编辑, 现工作于中国中医研究院西苑医院(邮编: 100091); 陈连达、翁维良等, 工作于中国中医研究院西苑医院。

(收稿日期: 2004—10—10)

(本文编辑 贾林山)

后再灌注时代难题的中西医结合治疗思考

史载祥

中图分类号: R2—031 文献标识码: A 文章编号: 1672-1349(2005)01-0002-04

20 世纪 70 年代中西医结合以活血化瘀为主治疗急性心肌梗死(AMI), 可使急性心肌梗死病死率由单纯西医内科保守治疗的 30% 下降至 13%~16%, 但 80 年代以后, 进入梗死相关动脉血运重建、溶栓或经皮冠脉介入(PCI)使闭塞的冠状动脉再通, 恢复心肌灌注, 从而挽救缺血心肌, 缩小梗死面积, 保护心室功能, 改善病人近远期预后, 已成为当今治疗急性心肌梗死最有效的方法, AMI 的病死率已下降 5%~7%, 中西医结合治疗 AMI 的许多优势已风光不在^[1]。随着包括静脉溶栓、冠状动脉内溶栓、经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)、冠状动脉内支架置入(stenting)以及冠状动脉搭桥术等再灌注治疗的技术成熟与普及, 目前美国每年 89 万例, 我国每年也近 10 万例病人接受再灌注治疗, 并且还以每年 30%~50% 的速度增加。再灌注治疗是冠心病 AMI 治疗的里程碑, 从被动、保守转为主动、积极的血运重建, 挽救了无数病人的生命, 但再灌注治疗后也产生了新的治疗难题和困惑, 如并发的无再流现象(no-reflow phenomenon)^[2-8]、急性血栓形成、再狭窄、再灌注损伤、左室重构加重的心功能损伤等, 上述情况有些实际上是心肌缺血的延续和叠加, 由于心肌组织未能得到真正再灌注, 而是继续缺血, 故损伤加重, 后果严重甚至危及病人生命。另外有的由于早期心室扩大和重构、心力衰竭、心律失常等并发症发生率高、预后差。再灌注带来了生机, 但也出现了新的问题, 且亟待解决。由于这些问题均产生于再灌注治疗后, 我们姑且将此称为“后再灌注时代难题”, 尽管现代医学从药物应用如血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂阿昔单抗、氯比格雷干预, 药物洗脱支架(雷帕霉素)的采用, 以及 PCI 时使用远端保护钢丝或血栓抽吸旋切导管等, 有一定进展但仍不理想, 有些远期效应尚不得而知。故在后再灌注时代的治疗中, 中西医结合值得进一步探索。

1 血瘀络阻与微循环障碍

冠状动脉微循环的完整性和充分的组织灌注是再灌注成功的真正标准。一旦发生了无再流等难题, 再成功的 PCI 都是失败的, 甚至是有损的、得不偿失的^[3,4]。血管性无复流指 PCI 或支架置入成功后冠状动脉血流未达正常 TIMI 3 级(≤ YIMI 2 级)发生率为 10%~30%, 心肌梗死再灌注性无再流指 PCI 成功后, 心肌水平无再灌注即组织无再流发生率约 30%~40%。心肌声学造影(MCE)研究发现, AMI 急诊 PCI 后冠状动脉血流为 TIMI 2 级者, MCE 均显示组织无再流(缺血面积超过 PCI 前的 25%), 即使冠状动脉血流恢复 TIMI 3 级, 仍有 16%~32% 病人存在心肌水平无再流或无再灌注^[5,6]。Bolognere 最近研究表明通过对 124 例 AMI 病人 PTCA 前后 MCE 平均随访时间为(46±32)个月, 证实微循环功能障碍是心源性死亡和联合事件(心源性死亡、再感染和心力衰竭)的独立预测因素。再灌注的临床实践告诉我们, 不仅要重视心外膜冠状动脉血流, 还应重视冠状动脉微循环的血流。过去 20 年由于方法学的限制, 冠状动脉微循环这个重要的领域相对的沉寂, 随着心血管影像学技术的快速发展, 冠状动脉造影、核素扫描、血管内超声、核磁共振、正电子发射断层摄影、单光子发射断层摄影、心肌声学造影等技术, 使评价心肌血流灌注和存活心肌成为可能^[7,8]。尤其 MCE 应用微泡造影剂, 在二维超声上可见心肌对比增强, 通过计算机自动图像采集和分析技术, 可准确对心肌血流灌注定量分析。微循环的完整被损害及充分的组织灌注受阻作为后再灌注时代的主要困惑之一, 已经备受瞩目。有人说“回顾再灌注历史, 过去 20 年基本上是心外膜冠状动脉再灌注的 20 年, 相信未来的 10 年将是微循环灌注的 10 年”。

冠状动脉微循环障碍的中医认识属心脉受损, 血瘀络阻。