

· 述 评 ·

从活血化瘀到活血生新

高冬¹ 宋军²

1 活血化瘀研究促进临床疗效的提高

20 世纪 60 年代以前,传统中医治疗冠心病最常用的治法是宣痹通阳法,但疗效并不十分理想。受已故著名中医心血管病专家郭士魁应用重剂血府逐瘀汤治疗心绞痛患者的启示,陈可冀院士认为冠心病无论虚实,“心血脉瘀滞、不通则痛”是其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。在陈院士的带领下,历经 3 代人、前后 40 余年的连续攻关,在继承传统的基础上进一步创新发展,对活血化瘀方药、治法及作用机制进行了系统、深入的研究,取得了一系列辉煌的成绩。与兄弟单位合作首次完成冠心 II 号(冠心 II 号片、精制冠心片、精制冠心颗粒)的系统药效、毒理和临床研究,在国内外产生了重大影响^[1];率先提倡采用随机、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——精制冠心片治疗冠心病的安全性和有效性^[1],充分显示出活血化瘀中药在冠心病治疗上的临床疗效,显著提高了中医药临床研究的科学水平。而且针对冠心病介入治疗后的再狭窄,首创活血化瘀制剂减少介入治疗后冠心病心绞痛的复发,预防再狭窄的形成^[1],为这个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。鉴于活血化瘀法较传统的宣痹通阳法在临床治疗的有效性方面有了明显提高,目前,它已成为冠心病辨病治疗的重要内容而得以在临床广泛应用。另外,活血化瘀临床疗效的基础研究也从最初的血液流变学、血小板功能逐渐深入到分子水平,在基因和细胞活性因子层面揭示了活血化瘀方药治疗冠心病以及预防介入治疗后再狭窄的作用机制。上述由陈院士领导团队的研究成果已经得到业界的普遍认可,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。

随着活血化瘀方药作用研究的深入,相关机制得以一定程度的揭示,发现活血化瘀类中药主要作用表现在活血脉(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)、以及化瘀滞(抗心肌缺血、脑缺血,抑制血小板聚集,抗凝、抗血栓形成等)。另外,活血化瘀药物还具有抑菌、抗病毒,抑制炎症反应,而且能调节免疫功能,加强机体免疫,提高抵抗力,适用于感染性疾患的治疗^[2-4];该类药物还具有抑制免疫反应,用于免疫性疾患或器官移植等^[5-7];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、瘢痕)等作用^[8,9]。在拓展活血化瘀方药临床应用范围的同时,也为提高临床用药的针对性提供了科学依据,使得活血化瘀方药在临床各科如急腹症、妇科病、风湿疾病、脑血管病、骨伤科疾病、五官科疾病和肿瘤等的应用得到了普及,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,ABC 药(activating blood circulation herbs),亦即活血化瘀药已经被美国医生所熟识,某些活血化瘀方药的临床疗效在一定程度上也得到了国际范围内的认可。

2 从活血化瘀到活血生新

血管新生作为当前医学科学研究热点,涉及各种缺血性疾病和血管异常增生性疾病,全球范围的罹患人群超过 5 亿。进入 21 世纪,陈可冀院士及其领导的团队开始涉足活血化瘀方药对血管新生影响的研究。尤其是在血府逐瘀汤促血管新生的系列研究中,发现在下肢缺血大鼠模型上,该药具有诱导内皮祖细胞迁移至缺血区参与血管新生,通过增加肉芽组织内血管数量,加快修复缺血损伤的速度,避免患肢出现肌肉萎缩的现象,而且,上述作用以高剂量组尤为显著^[10]。研究从血管新生的角度,再次揭示了活血化瘀方药治疗缺血性疾病的作用机制,研究结果还发现,药物仅能促进肉芽组织的血管新生,随着肉芽组织纤维化,新生血管闭合退化,这个短暂促血管生长的现象提示药物具有适度促血管新生的作用,避免了长期给予血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等药可能在临床上诱发肿瘤的不良反应,充分展示出活血化瘀方药在治疗缺血性疾病的广阔前景。

作者单位:1. 福建中医药大学中西医结合学院(福州 350108);

2. 中国中医科学院医学实验中心(北京 100700)

通讯作者:宋 军, Tel: 010-64014411 转 3325, E-mail: jun-song86@sohu.com

与此同时,课题组还发现,该药对非缺氧条件下培养的鸡胚绒毛尿囊膜血管生成具有明显的促进作用;在正常条件下可以促进内皮祖细胞增殖、迁移、分化和形成血管管腔的结构;在正常大鼠模型上也观察到,血府逐瘀汤能够提高血浆中 VEGF、一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和巨噬细胞粒细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)的水平,具有多途径动员骨髓内皮祖细胞的作用^[11]。该课题组还发现,血府逐瘀汤可促进正常培养条件下的内皮细胞参与管腔形成,尤以两个低浓度药物诱导形成的管腔形态规整,并能显著提高细胞培养上清液中碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的含量和其转录水平^[12]。基于上述生理条件下的研究发现,课题组提出了“活血生新”的概念,赋予活血化瘀药物新的作用,为临床应用活血化瘀药物提供了新的领域。

在此之前,活血化瘀方药在临床应用中,体现了中医针对机体出现病理改变时的应对原则,活血化瘀以达到通畅人体血脉,化除停滞瘀血,使血液恢复正常的濡养作用,使人体达到“阴平阳秘,精神乃治”的生理状态。清末名医唐容川在其《血证论·吐血》中对此也有论述,“凡有所瘀,莫不壅塞气道,阻滞气机,久则变为骨蒸、干血、癆瘵,不可不急去之也,……旧血不去,则新血断然不生;而新血不生,则旧血亦不能自去也”。郭士魁老中医以重剂活血化瘀方药治疗冠心病重症以及在实验过程中大剂量方药能发挥较好作用,是遵循该治则获效的具体案例,虽方药量大而药力峻猛,则“有故无殒”。而在此提及的活血生新则与前者完全不同,体现了生理状态下功能的调整。通过给予活血行气的方药达到改善细胞和机体生理功能,促进生理功能正常发挥,达到活血生新的作用,恰似《素问·阴阳应象大论》所言“壮火食气”,“少火生气”。实验和临床用药也是如此,实验中表现出小剂量方药可以较好地促进细胞和机体生理功能的改善,药物浓度提高反而会产生抑制作用,中医药的双向调节作用与中医理论吻合一致。

“活血生新”理论的提出和归纳,可以进一步加深我们对活血化瘀理论的认识,不断开展活血化瘀方药在该领域的研究,进而在很大程度上扩展血府逐瘀汤,乃至活血化瘀方药的应用范围,终将该类方药用于提高和改善人类健康水平,纠正亚健康状态,而达到治未病的目的。希望今后能有越来越多的实验结果和临床研究数据为中医活血生新理论提供更加坚实的科学依据,针对活血化瘀方药开展的科学研究也更加深入,能够更好地提高该类方药的临床疗效,更好地服务于人民身体健康。

参 考 文 献

- [1] 陈可冀. 陈可冀医学选集[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2002: 102—107.
- [2] 朱海燕. 血府逐瘀汤治疗慢性盆腔炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(4): 223.
- [3] 王月芬. 血府逐瘀汤加味治疗慢性前列腺炎 82 例[J]. 新中医, 2008, 40(6): 86—87.
- [4] 苏波, 孙倩, 李小林. 血府逐瘀汤制剂的药理研究及临床应用概述[J]. 中成药, 2002, 24(12): 965—967.
- [5] 闫霞, 吴云华. 血府逐瘀汤加减治疗类风湿性关节炎 28 例[J]. 广西中医药, 2003, 26(2): 31.
- [6] 赵东鹰. 血府逐瘀汤的临床应用举隅[J]. 辽宁中医药大学学报, 2006, 8(6): 53.
- [7] 刘洲, 洪钦国, 汤水福, 等. 血府逐瘀汤治疗肾移植术后红细胞增多症 20 例疗效观察[J]. 新中医, 2001, 33(6): 20—22.
- [8] 李延, 田伟, 马中龙. 加味血府逐瘀汤抗肿瘤作用的实验研究[J]. 世界中医药, 2012, 7(1): 72—74.
- [9] 祁艳波, 吴嘉慧, 刘柏杨, 等. 血府逐瘀汤对荷瘤小鼠的抑瘤作用[J]. 现代预防医学, 2005, 31(5): 446—448.
- [10] 高冬, 焦雨欢, 武一曼, 等. 血府逐瘀汤诱导内皮祖细胞参与缺血区血管新生的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 224—228.
- [11] 高冬, 吴立娅, 焦雨欢, 等. 血府逐瘀汤动员骨髓内皮祖细胞的影响因素分析[J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 457—459.
- [12] 高冬, 张静思, 胡雅琼, 等. 非缺氧条件下血府逐瘀汤促内皮细胞血管形成中 bFGF 作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 623—626.

(收稿 2013-01-15 修回: 2013-02-18)