

· 中西医结合医学家 ·

刘 平——中西医结合肝脏病学的探索者

张 华

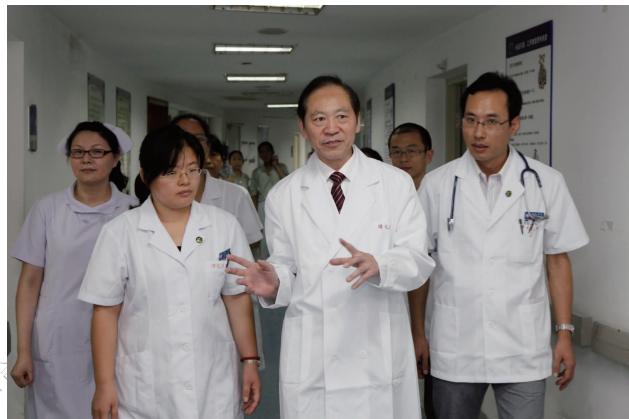


刘 平：医学博士，曾留学日本。现任上海市中医药研究院研究员，上海中医药大学教授，中医内科学 E-研究院首席研究员，肝肾疾病病症教育部重点实验室主任。现兼任中国中西医结合学会常务理事，肝病专业委员会主任委员。曾任上海市中医药研究院肝病研究所所长，上海中医药大学副校长，上海市中医药研究院副院长。获国家科技进步二等奖 1 项，上海市科技进步奖一等奖、中国中西医结合学会科技奖一等奖各 1 项，省部级科技奖二等奖 16 项。获得国家发明专利 8 项，美国发明专利 2 项。发表论文 279 篇，SCI 收录 45 篇（第一或通讯作者 216 篇，SCI 35 篇），论文被他引 1 300 余次。主编《现代中医肝脏病学》等专著 4 部。主持制定了我国第一部“肝纤维化中西医结合诊疗指南”。1991 年获国务院颁发的科学技术突出贡献证书和享受政府特殊津贴；获国家教委、国务院学位委员会颁发的“做出突出贡献的中国博士学位获得者”；1993 年获国家卫生部、国家中医药管理局、中国人民解放军总后勤部卫生部颁发的“全国中青年医学科技之星”；1997、2003 年先后两度入选国家人事部“百千万”人才工程计划；1998 年获国家教育部“全国优秀教师”和中国中西医结合学会“中国中西医结合先进中青年科技工作者”称号；2008 年获卫生部颁发的“卫生部有突出贡献中青年专家”及上海市科技创业领军人物等荣誉称号。2011 年入选上海市名中医。

刘平教授是我国中医学领域首批博士和首位国家杰出青年科学基金获得者，973 计划“中医药因病机的理论继承与创新”项目首席科学家。30 年来，刘平教授坚持“思维方法为魂，临床疗效为本”的中医药、中西医结合的研究思路，致力于“肝纤维化和肝硬化逆转”的中医药临床与基础研究，是我国中医药抗肝纤维化研究的拓展者。20 世纪 80 年代初，肝纤维化能否逆转还是一医学难题，已故国际肝病权威 Hans Popper 曾在当时指出：“谁能预防或减缓肝纤维化，谁将能治愈大多数慢性肝病”。刘平教授与本课题组成员长期致力于中医药抗肝纤维化的研究，其学术成就和贡献如下。

1 桃仁提取物合虫草菌丝可有效逆转肝纤维化 1984 年，刘平师从中医学家王玉润教授，在继承导师活血化瘀法治疗血吸虫病肝纤维化的基础上，开展“桃仁提取物合虫草菌丝抗血吸虫病肝纤维化研究”的项目。抓住纤维化逆转的关键问题，在国内率先建

立了肝组织胶原酶活性的检测方法；临床研究采用安慰剂对照，用药前后腹腔镜下肝大体、活检肝组织以及胶原酶活性的观测，明确桃仁提取物合虫草菌丝能有效逆转血吸虫病肝纤维化，其主要作用机制是提高胶原酶活性，促进肝内胶原降解；家兔血吸虫病肝纤维化的实验研究进一步确证了桃仁提取物与虫草菌丝提高肝胶原酶活性的协同效应，为破解中医药逆转肝纤维化这一难题奠定了重要科学基础。该研究获 1988 年上海市科技进步二等奖。



作者单位：上海中医药大学附属曙光医院肝硬化科，上海中医药大学肝病研究所（上海 201203）

Tel: 021-20256520, E-mail: 394787336@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.11.1285

刘平教授教学查房

用该方法治疗肝炎后肝硬化,部分患者治疗前后腹腔镜下肝活检观察表明:治疗后肝脏纤维沉积减少,网膜血管曲张程度减轻;肝纤维化难以逆转的特征性病理变化——肝窦毛细血管瘤显著改善。为突破肝纤维化逆转的医学难题提供了重要科学依据。

2 提出肝纤维化“正虚血瘀”的中医病机理论并创制抗肝纤维化国家中药新药“扶正化瘀胶囊” 基于前期研究和结合临床实践,创新性地提出并论证了肝纤维化“正虚血瘀”的中医学病机理论,成功创制抗肝纤维化中药新药“扶正化瘀胶囊”,取得抗肝纤维化治疗的重大突破,并在临床上广泛应用 10 余年,该成果获国家科学技术进步奖二等奖。2013 年度销售额已超过 2 亿元,并在美国通过了治疗慢性丙型肝炎肝纤维化的 II 期临床试验。该研究相关内容被引入《中医内科学》教材(田德禄主编,全国高等中医药院校教材;陈湘君主编,普通高等教育“十五”国家级规划教材),被《现代肝脏病学》、《现代肝病诊断与治疗》等 10 余部专著引用。

2.1 中医药抗肝纤维化临床疗效的突破 经多中心、随机、双盲平行对照临床试验,105 例用药前后 2 次活检肝组织,以纤维化分期这一学术界公认的“标准”进行盲法判断,证实扶正化瘀片可显著改善慢性乙肝肝纤维化,纤维化分期的逆转率(较治疗前下降 1 期或 1 期以上)达 52.0%。在美国完成治疗慢性丙型肝炎肝纤维化的 II 期临床试验结果表明,对于不能接受干扰素治疗或经干扰素治疗无效的病例,扶正化瘀片具有良好的安全性、依从性,与安慰剂比较,单用扶正化瘀片具有抑制难治性丙型肝炎肝纤维化发展的明显趋势,在 2013 年美国肝病年会及 2014 年亚太地区肝病年会上受到学术界的高度关注。

2.2 阐发中药复方抗肝纤维化多途径的综合作用机制 针对肝纤维化的核心病理环节,解析扶正化瘀方的作用机制:(1)抑制纤维增生刺激因子,如脂质过氧化物、转化生长因子(TGF)- β_1 等的生成;(2)抑制肝纤维化治疗的靶细胞——肝星状细胞(HSC)的活化与增殖;(3)抗肝细胞损伤,改善纤维化过程中肝细胞蛋白质的异常代谢;(4)抗肝窦内皮损伤,促进肝窦毛细血管瘤化的逆转以及抑制血管新生等;阐释了扶正与化瘀逆转肝纤维化的作用特点及配伍机制,为扶正与化瘀配伍的抗肝纤维化治法理论提供了科学基础。

2.3 发现丹参抗肝纤维化有效成分丹酚酸 B 盐 1992 年率先报道了丹参成分丹酚酸 B 盐(SA-B)抗肝损伤、肝纤维化的作用。以随机双盲对照方法进行

SA-B 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究,证实该成分药可有效逆转慢乙肝肝纤维化;此后在 863 计划资助下,开展多中心、随机、双盲、阳性药平行对照的 II 期临床试验研究,再次证实该成分抗肝纤维化安全、有效。有关研究成果获 2002 年中国高校科技成果二等奖。

3 病证(方)结合解析肝硬化病证相关方证相应的病理生物学基础 如何开展中西医结合病证相关方证相应的系统研究,既是中西医结合的临床问题,也是关系到中西医结合学科建设理论构建的科学问题。刘平教授带领本课题组以肝炎后肝硬化为研究载体,针对这一问题开展了系统的设计与研究。通过 900 例肝炎后肝硬化病证病机临床调查,围绕证候病机及其与疾病和方剂相关性这一证候研究的重要科学问题,建立基于临床病证病机的“方-效-证”研究模式。(1)运用因子分析、两阶段聚类及 C 均值聚类和模糊综合评价技术,建立肝炎后肝硬化“病证结合”的中医病机分类方法;(2)针对乙肝后肝硬化气虚血瘀的核心病机及肝肾阴虚、湿热内蕴主要证候病机,采用不同功效的古典方剂,对多种不同因素诱导的肝硬化模型大鼠进行干预比较研究,以药效学为基础,结合肝硬化病理生物学机制的研究进展及基因芯片与蛋白质组学技术,系统解析病证相关、方证相应的效应基础。明确黄芪汤益气的突出功效是抑制 TGF- β_1 的生成、HSC 的活化,促进肝细胞生长因子(HGF)的生成,抑制细胞转分化的重要作用机制;下瘀血汤祛瘀效应体现在抑制肝内血管的异常增生以及促进胶原降解;一贯煎养阴作用在于提高肝细胞生物转化功能,抗氧化应激及线粒体损伤,抑制归巢骨髓细胞向肌成纤维样细胞的分化;茵陈蒿汤清热利湿的效应为抑制促炎 kupffer 细胞激活和抗脂质过氧化损伤等。从“方-效-证”效应机制角度实现了中医病机理论与现代疾病病理生物学在基本概念上的沟通,为病证结合治疗肝硬化临床推广应用提供了现代科学依据。该研究获 2012 年中国中西医结合学会科技成果一等奖。研究成果已被引入中华中医药学会编写的“中医内科常见病诊疗规范”(肝硬化)。

4 提出并论证肝硬化“虚损生积”的中医病机理论,发现益气补虚黄芪汤可改善早期肝硬化病理组织学变化,促进肝硬化病证结合治疗方案的临床推广应用 结合现代临床实践与古今文献,创新发展传统中医学理论,是当今中西医结合工作者必须承担的任务。刘平教授在前期研究的基础上,紧密结合古今医家的有关论述,明确提出了“血瘀为积之标,虚损为积之本”的肝硬化“虚损生积”中医病机理论假说,进一步

解答了“补益虚损方药能否改善肝硬化的肝组织损伤、促进早期肝硬化逆转”这一关键问题。

通过证候病机比较分析及其与病理组织学变化的相关分析,明确精气虚损是肝硬化虚损生积的病机之本,揭示肝硬化的肝细胞坏死、损伤是虚损(肝脾气虚、肝肾阴虚)生积的主要病理学基础。以黄芪汤(黄芪、甘草)、扶正化瘀片(阳性对照)为研究载体进行严格设计的临床对照试验,87 例肝硬化病例治疗前后活检肝组织学观察(病理学专家盲法判断)发现,黄芪汤益气补虚,可显著改善肝组织炎症、坏死(改善率 57.1%),肝硬化组织学改善率达 46.4%,明显提高肝实质细胞的功能。明确黄芪总皂苷与甘草酸组分配伍是该方的主要效应物质基础,证实补虚中药可有效

改善早期肝硬化病理组织学变化,突破了长期以来中医药治疗肝硬化(癥积)重在“活血”的局限。为进一步提高中医药对肝硬化这一难治性疾病的治疗效果提供了现代科学证据。研究成果获 2011 年上海市科技进步一等奖。

刘平教授始终坚持“临床疗效为本”,创造性地开展临床、基础研究和新药研发工作。慢性病毒性肝脏疾病是影响我国社会经济发展的重大健康问题。在继承发扬中医药传统优势特色的基础上,充分利用现代科学技术方法,卓有成效地开展了重大疾病防治的中医药基础理论与临床新药开发研究,为推动中医药现代化和国际化,为我国重大疾病的防治做出了突出的贡献。

(收稿:2014-09-11 修回:2014-09-17)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷燕

顾问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 侯灿

唐由之 曹洪欣

编辑委员

于德泉 马必生 王一涛 王卫霞 王宁生 王伟 王阶 王拥军(上海) 王拥军(北京)

王昌恩 王学美 王宝恩 王硕仁 王舒 车镇涛 卞兆祥 方邦江 尹光耀 邓跃毅 叶文才

史载祥 白彦萍 吕志平 吕维柏 朱元杰 朱兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘平

刘良 刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙燕 苏励 杨任民

杨宇飞 杨秀伟 李乃卿 李大金 李玉光 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李顺成

李恩 李涛 李焕荣 连方 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴烈 时毓民 邱峰

张大钊 张永贤 张永祥 张荣华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳 陈士奎 陈小野

陈冬燕 范吉平 范维琥 林志彬 林求诚 林瑞超 郁仁存 果德安 李光 周文泉 周俊

周霭祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵健雄 胡义扬 胡镜清 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 顾振纶

栗原博(日本) 徐凤芹 徐治鸿 徐浩 殷惠军 郭军 郭赛珊 唐旭东 凌昌全 黄光英

黄怡超 黄晓愚 黄熙 黄璐琦 梅之南 曹小定 崔红 麻柔 梁晓春 梁繁荣 葛秦生

董竞成 董福慧 韩济生 谢竹藩 谢明村 谢恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培 戴瑞鸿

Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)