

· 学术探讨 ·

# 基于转化医学的中医药防治心血管疾病研究

吕仕超 张军平

**摘要** 转化医学是现代医学发展的必然,转化医学理念的兴起为中医学的发展提供了契机。中医学与转化医学的理念具有相通之处。中医药的转化医学研究主要有“从典籍到基础再到临床”和“从临床到基础再到临床”两种模式。中医药防治心血管疾病具有一定的优势,在此基础上,基于转化医学理念,进一步探索中医药防治心血管疾病的有效方法。

**关键词** 心血管疾病;中医药;转化医学

Research on Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease by Translational Medicine Based Chinese Medicine LU Shi-chao and ZHANG Jun-ping *Department of Geriatrics, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China*

**ABSTRACT** Translational medicine is inevitable in the development of modern medicine, and the uprising concept of translational medicine provides an opportunity for the development of Chinese medicine (CM). Their ideas are well communicated. There are two patterns of researching on CM based on translational medicine: 'literature to bench to bedside' and 'bench to bedside to bench'. CM has her advantages in preventing and treating cardiovascular disease. Effective methods for preventing and treating cardiovascular disease by CM should be further studied based on translational medicine concepts.

**KEYWORDS** cardiovascular disease; Chinese medicine; translational medicine

心血管疾病是严重危害人类健康和生命安全的常见病、多发病,已成为人类最首要的死因<sup>[1]</sup>。目前,我国心血管疾病患者人数约为 2.9 亿,其中高血压 2.7 亿,心力衰竭 450 万,心肌梗死 250 万<sup>[2]</sup>。中医药在防治心血管疾病中发挥着不可替代的作用,具有自身的特色和明确的优势<sup>[3]</sup>。随着以倡导学科间交叉整合、学组间交流协作,引领更多医学研究聚焦临床疾病的防治,向“以患者为中心”方向发展的转化医学理念的出现,为中医学的发展提供了新的契机。

## 1 转化医学的理念

基础研究花费了大量的经费,换来的可能仅仅是研究论文<sup>[4,5]</sup>。针对基础与临床研究的脱节,转化医学的理念应运而生,即“从实验室到临床和临床到实验室”的过程,也就是“bench to bedside to bench, B to B to B”的过程<sup>[6-9]</sup>。“B to B”是双向的,即将

基础医学取得的成就应用于临床疾病的诊断、治疗和预防中;针对来自临床医师的观点和假设,设计基础研究实验并加以检测和验证,解决临床问题<sup>[10]</sup>。转化医学理念是双向、开放、循环的转化医学体系,核心是要打破基础医学、药物研究、临床医学之间的屏障,将基础研究成果迅速有效地转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物,加强研究与应用之间的结合,在它们之间建立起一个双向转化的桥梁<sup>[11,12]</sup>。

## 2 转化医学理念下中医学的优势

### 2.1 中医学治病理念:整体观念

2007 年 *Nature* 上发表的论文《一种文化的平衡》<sup>[13]</sup>中提到:传统中医学和西方医学几乎面临不可协调的困难,系统生物学能否将两者拉拢呢?系统生物学是采用系统的方法,将研究对象看作为一个整体,通过基因组学、蛋白质组学和代谢组学等各种高通量的组学平台,全方位地获取海量的数据信息,并利用生物信息学及各种数学方法对数据分析处理,寻找规律,从而揭示生物体所蕴涵的奥秘<sup>[14]</sup>。这与中医学从整体的角度去看待个体和认识疾病,具有显著的相似之处。而转化医学与系统生物学也存在着紧密的联系,系统生物学思想是转化医学的理论来源和技术支持,

基金项目:高等学校博士学科点专项科研基金博导类(No. 20111210110003)

作者单位:天津中医药大学第一附属医院老年病科(天津 300193)

通讯作者:张军平, Tel: 022 - 27432016, E-mail: tjzhtcm@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 05. 0623

直接推动和指导转化医学的发展,迅速缩短基础与临床之间的距离。

## 2.2 中医学治病目的:治未病

《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020)》<sup>[15]</sup>明确提出“疾病防治重心前移,坚持预防为主、促进健康和防治疾病结合”。中医学把预防疾病称作“治未病”,正如《素问·四季调神大论》云:“圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱,此之谓也”。这种防重于治的思想,主要体现在未病先防和既病防变。中医学还有待于运用现代语言加以诠释,但是中医学和转化医学的最终目的都是服务于人类健康,推动医学研究从以治疗为主向预防医学转变。

## 2.3 中医学治病方式:辨证论治

随着基因组学、药物基因组学、蛋白质组学的发展,从多因素分析、生物信息整合、基因相互作用等着手研究,现代医学科学家提出了个体化医学的思想。而辨证论治是最典型的个体化医疗,具备个体化医学的全部特征,与现代医学强调的个体化治疗思想不谋而合,具有丰富的实践意义及科学内涵。而转化医学强调加快转化效率,借助各种组学等技术手段,确定患者独一无二的特征,使患者得到最适合于自己的医疗服务。

## 2.4 中医学治病手段:中药复方

在长期的发展过程中,为达到减毒增效的目的,中医学已经形成了一整套的方剂配伍理论。从一定意义上说,中医学更适合未来医学的发展方向。目前,国际社会已经认识到单一用药模式的局限性,开始吸收和借鉴中药复方配伍用药的模式,如临床常用的复方降压剂海捷亚(氯沙坦 50 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg)、安搏诺(厄贝沙坦 150 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg)等。因此,中医学和转化医学在治病手段上统一于复方,即多层次、多靶点干预的药物。

## 3 中医药的转化医学研究模式

### 3.1 从典籍到基础再到临床

通过收集整理历代医籍、本草,结合民间验方与名医献方,我国学者整理出以 640 余个方药为主的《抗疟单验方集》<sup>[16]</sup>。在此基础上开展了以鼠疟动物模型筛选中药的实验研究,但实验结果并不令人满意。屠呦呦则在《肘后急备方》中记载的:“青蒿一握,水一升渍,绞取汁,尽服之”启示下,采用低沸点溶剂冷浸青蒿叶末制备样品,显示出对鼠疟原虫 100% 的抑制率,临床试验也显示:青蒿提取物能使患者退烧,大幅度杀灭疟原虫至转阴,疗效优于氯喹<sup>[16,17]</sup>。“因为发现青蒿素——一种用于治疗疟疾的药物,挽救了全球特别

是发展中国家的数百万人的生命”,屠呦呦教授因此获得了 2011 年度美国拉斯克奖。

### 3.2 从临床到基础再到临床

有学者从民间中医得知砒霜、轻粉(氯化亚汞)和蟾酥等可以治疗淋巴结核和癌症,将它们改制成水溶性针剂(“癌灵”注射液),治疗 55 例急性粒细胞型白血病患者,总缓解率为 70%,其中 12 例完全缓解<sup>[18-20]</sup>。然而直到 1998 年 New England J of Medicine 发表了 Soignet SL 等<sup>[21]</sup>给常规化疗后复发的 12 例急性早幼粒细胞性白血病(APL)患者使用三氧化二砷,观察到 11 例完全缓解的论文,医学界才接受三氧化二砷治疗 APL 的作用。临床作用被认可后,其作用机制进一步被揭示:“三氧化二砷通过直接结合 PML 控制癌蛋白 PML-RAR $\alpha$  的命运”,为砷剂治疗 APL 提供了有力证据<sup>[22]</sup>。

## 4 中医药防治心血管疾病的转化医学研究

### 4.1 加强基础研究,诠释中医药科学内涵

近年来,中医药在心血管疾病的防治方向,取得了长足的进展。理论研究方面,血瘀证与活血化瘀研究逐步走向成熟,芳香开窍法治疗冠心病的理论与基础研究不断深入,冠心病痰瘀互阻病机也有了进一步深入的研究,冠心病瘀毒阻络的病机逐步受到重视,络病理论成为中医心血管领域学术研究的一个热点<sup>[23]</sup>。基础研究方面,中医药在内皮功能、易损斑块、血小板活化、缺血再灌注、缺血预适应、左室重构、血管重构、血管新生以及微循环等热点领域开展了研究<sup>[24]</sup>。有学者从心肌能量调控切入,用动态可视化技术、结合形态学和分子生物学技术,证实了芪参益气滴丸可以增加缺血再灌注后大鼠心肌 ATP 的含量,增加 ATP 合成酶亚基 ATP5D 蛋白的表达,进而改善缺血再灌注大鼠的心肌结构、心脏功能、心脏的灌流量,减轻心肌梗死<sup>[25]</sup>。此外,动物实验也表明,通心络胶囊和辛伐他汀在降血脂、抗炎和抗氧化方面具有相似的保护作用,而且通心络可以剂量依赖性地增加斑块的稳定性,防止其破裂<sup>[26]</sup>。Karalliedde LD 等<sup>[27]</sup>对该论文进行了评述,提出了传统中医药对现代医学的挑战,认为通心络胶囊是一个稳定配方,有望成为一个斑块稳定剂。这些均表明,借助现代医学研究方法,中医药的科学内涵正逐步被诠释,中医药也正逐渐为世界所认可。

### 4.2 引入循证理念,提升中医药证据等级

根据转化的阶段不同,转化医学分为 T1 和 T2 两个阶段,T1 是指从实验室研究到临床研究,T2 是指从临床研究到临床实践。循证医学是转化医学的一个重要步骤,属于转化医学的第二阶段(T2),转化的手段

是通过实施临床实践指南和临床路径,将临床干预研究最终应用到临床诊疗决策中<sup>[28]</sup>。循证医学的引入,为中医药研究带来了良好的机遇和切入点,有力地推动了中医药防治心血管疾病的研究。中国冠心病二级预防研究(China coronary secondary prevention study, CCSPS)是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的长期随访临床试验,在中国 19 个省的 65 家临床协作医疗中心,入选 4 870 例冠心病心肌梗死患者,平均随访 4 年,研究证实血脂康在一定程度调节血脂后,可以有效减少患者再发冠心病事件率,且不良反应轻微<sup>[29]</sup>。采用随机、双盲、多中心的研究方法,在中国 84 家医院,共观察了 3 508 例心肌梗死患者,以肠溶阿司匹林为阳性对照,以心血管性死亡、非致死性再梗死、非致死性卒中为主要终点,开展了芪参益气滴丸对于心肌梗死二级预防的大规模临床研究,平均随访 37.15 个月,结果提示芪参益气滴丸和肠溶阿司匹林对改善心肌梗死患者的生活质量效果相当,且和肠溶阿司匹林相比,芪参益气滴丸安全性更佳<sup>[30]</sup>。对 9 个临床中心,总共 219 例急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),进行随机、双盲、安慰剂对照的多因素临床试验,评价通心络胶囊在急诊 PCI 治疗 STEMI 后对无复流和梗死面积的影响,结果显示通心络对接受急诊 PCI 和常规治疗后的 STEMI 患者,能够显著地降低心肌无复流和梗死面积<sup>[31]</sup>。入选无器质性心脏病室性早搏患者 188 例,给予参松养心胶囊或安慰剂;器质性心脏病合并室性早搏患者 671 例,随机应用参松养心胶囊或美西律,结果提示与安慰剂或美西律相比,参松养心胶囊可有效减少室性早搏次数并减轻室性早搏相关症状,且安全性较高<sup>[32]</sup>。采用随机、双盲、安慰剂平行对照评价芪苈强心胶囊治疗 512 例慢性心力衰竭患者的疗效,结果显示治疗 12 周后,芪苈强心胶囊治疗组血浆内 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)至少减少 30%的患者比例为 47.95%,而安慰剂组的比例为 31.98%( $P < 0.001$ )。此外,芪苈强心胶囊治疗组在改善心功能、左室射血分数、6 min 步行距离及生活质量方面均优于安慰剂组<sup>[33]</sup>。

## 5 小结

早在中医学产生的时候,就蕴含着转化医学的原始思维和实践过程。转化医学是一种新理念,其提出主要在于观念的改变,核心在于转化。心血管疾病是中医药防治的优势病种之一,通过借鉴现代医学的理念、方法与技术,开展中医药防治心血管疾病的转化医学研究,深入诠释中医药科学内涵和逐步提升中医药证据等级,促进中医药发展,从而为人类健康做出更大

贡献。

## 参 考 文 献

- [1] 陈可冀,刘玥. 2013 年中美国国家心血管病报告要点对比解读及其启示[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(3): 293-297.
- [2] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2013 [M]. 北京:中国大百科全书出版社, 2014:1-137.
- [3] 吕仕超,张军平. 中医药防治心血管疾病的若干思考[J]. 中医杂志, 2012, 53(11): 917-919.
- [4] Lehmann CU, Altuwajiri MM, Li YC, et al. Translational research in medical informatics or from theory to practice[J]. Methods Inf Med, 2008, 47(1): 1-3.
- [5] Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine[J]. J Transl Med, 2004, 2(1): 5-11.
- [6] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection[J]. Science, 1992, 258(5080): 241-243.
- [7] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine [J]. Lancet, 1996, 348(9025): 422.
- [8] Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, et al. Lost in translation: Obstacles to translational medicine [J]. J Transl Med, 2004, 2(1): 14.
- [9] Marincola FM. Translational medicine: a two-way road[J]. J Transl Med, 2003, 1(1): 1.
- [10] Hall JE. The promise of translational physiology [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 281(5): C1411-C1412.
- [11] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap[J]. Science, 2003, 302(5642): 63-72.
- [12] Zerhouni EA. Translational and clinical science-time for a new vision[J]. N Engl J Med, 2005, 353(15): 1621-1623.
- [13] Jane Q. Traditional medicine: a culture in the balance[J]. Nature, 2007, 448(7150): 126-128.
- [14] Kitano H. Systems biology: a brief overview[J]. Science, 2002, 295(5560): 1662-1664.
- [15] 国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020 年) [J]. 中华人民共和国国务院公报, 2006, 9:7-37.
- [16] 屠呦呦. 青蒿及青蒿素类药物[M]. 北京:化学工业出版社, 2009:1-56.
- [17] 王满元. 青蒿素类药物的发展历史[J]. 自然杂志, 2012, 34(1): 44-47.
- [18] 饶毅,黎润红,张大庆. 中药的科学研究丰碑[J]. 科学文化评论, 2011, 8(4): 27-44.
- [19] 张亭栋,张鹏飞,王守仁,等.“癌灵注射液”治疗 6 例白血

- 病初步临床观察[J]. 黑龙江医药, 1973, (3): 66-67.
- [20] 张亭栋, 荣福祥. 癌灵一号注射液与辨证论治治疗急性粒细胞型白血病[J]. 黑龙江医药, 1979, (4): 7-11.
- [21] Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide[J]. N Engl J Med, 1998, 339(19): 1341-1348.
- [22] Zhang XW, Yan XJ, Zhou ZR, et al. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RAR $\alpha$  oncoprotein by directly binding PML[J]. Science, 2010, 328(5975): 240-243.
- [23] 中医心病学学科[A]. 中医学与中药学学科发展报告(2006)[C]. 2006:18.
- [24] 刘红旭, 刘平. 中医药防治心血管疾病的临床特色优势[J]. 北京中医, 2007, 26(7): 396-399.
- [25] Lin SQ, Wei XH, Huang P, et al. Qishen Yiqi Pills prevents cardiac ischemia-reperfusion injury via energy modulation[J]. Int J Cardiol, 2012, 168(2): 967-974.
- [26] Zhang L, Liu Y, Lu XT, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo dose-dependently enhances stability of vulnerable plaques: a comparison with a high-dose simvastatin therapy [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(6): H2004-H2014.
- [27] Karalliedde LD, Kappagoda CT. The challenge of traditional Chinese medicines for allopathic practitioners[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(6): H1967-H1969.
- [28] 刘建平. 转化医学与循证医学及其与中医药疗效评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 444-445.
- [29] 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组. 中国冠心病二级预防研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(2): 109-115.
- [30] 商洪才. 芪参益气滴丸对心肌梗死二级预防的临床试验研究[J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 266.
- [31] Zhang HT, Jia ZH, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial)[J]. Chin Med J, 2010, 123(20): 2858-2864.
- [32] Zou JG, Zhang J, Jia ZH, et al. Evaluation of the traditional Chinese medicine Shensong Yangxin Capsule on treating premature ventricular contractions: a randomized, double-blind, controlled multicenter trial[J]. Chin Med J, 2011, 124(1): 76-83.
- [33] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin Capsules in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065-1072.
- (收稿:2013-08-10 修回:2014-09-17)