

· 论 坛 ·

编者按 习近平总书记“在庆祝中国共产党成立 95 周年大会上的讲话”中提出“坚持不忘初心、继续前进”。为回顾历史,继续科学发展我国中西医结合事业,中国中医科学院内科教授、中国中西医结合学会原副会长兼秘书长陈士奎同志认真回顾并撰写了一批我国从事中西医结合医疗和科研事业的医药学家的生平业绩,题为“我国开创的中西医结合科研及其启示”,企望人们体悟这些医药学家对中西医结合的信仰和忠诚,以及中西医结合孕育着的希望和力量。此前,陈士奎教授曾以专文在本刊介绍了 2015 年诺奖得主屠呦呦教授从中药青蒿“截疟”——抗疟新药青蒿素的研究和启示。本刊从本期起,将连续分期刊载其他专家,提供同道参考。

我国开创的中西医结合科研及其启示(一)

——著名中西医结合医学家陈可冀院士与血瘀证及活血化瘀研究

陈士奎

陈可冀(1930—,福州市闽侯人),1954 年毕业于福建医学院(现福建医科大学)。1991 年当选中国科学院学部委员(院士)。中国中医科学院首席研究员及终身研究员,国内外著名中西医结合医学家、国医大师。曾任中国中西医结合学会会长,现任中国中西医结合学会名誉会长、中国中西医结合杂志及中国结合医学杂志(英文版)创办人和主编,世界中医药学会联合会高级专家顾问委员会主席。1979—2009 年曾受聘任 WHO 传统医学顾问。为我国第一代中西医结合医学家和我国中西医结合事业的主要开拓者、奠基人;是培养中西医结合硕士、博士、博士后等中西医结合高级人才的杰出导师和我国中西医结合教育事业发展的推进者;是投身于中医药及中西医结合医学研究而取得重大成就和促进国内外中西医结合学术交流的最杰出的学者之一。是我国血瘀证与活血化瘀研究现代学派的创始人、奠基人。是我国“西学中”人拜中医为师、刻苦学习、钻研中医药学、传承与创新中医药学的楷模,是“毕生从事中西医结合事业,海枯石烂矢志不渝”的典范。最近陈可冀院士再次语重心长地讲道:“天下的路很多,但实践教育我,不能没有中西医结合这条路。”“路再难,也该走下去”^[1]。他是国医大师,也是人们心目中敬仰的一位中西医结合大师。

结合心血管病学研究、中西医结合老年医学研究、中西医结合标准化研究、清宫原始医药档案整理研究、血瘀证与活血化瘀研究等,均取得举世瞩目的就。其

中,血瘀证与活血化瘀研究,成为陈可冀院士中医药、中西医结合研究的标志性成果。

1 首创活血化瘀“冠心 II 号”方治疗冠心病心绞痛。

1970 年,周恩来总理在主持召开的全国中西医结合工作会议上,提出要加强冠心病的防治研究。陈可冀教授与同科室(中医研究院西苑医院心血管病科)著名中医药学家郭士魁教授积极响应,并一起通过临床观察,认为冠心病心绞痛的中医病机多属“血脉瘀滞”。于是,他们首创运用基于郭士魁教授经验方的活血化瘀“冠心 II 号”方(丹参、川芎、红花、赤芍、降香)治疗冠心病心绞痛。

1971 年,北京地区冠心病防治协作组采用冠心 II 号方(片剂)治疗冠心病心绞痛 600 例,近期总有效率达 83.0%,其中显效率为 25.8%;治疗后硝酸甘油停减率为 74.2%;心电图总有效率为 25.8%;之后,又观察了用该方治疗 1~4 年的 164 例冠心病心绞痛患者的疗效:心绞痛的显效率为 19.5%~48.9%,总有效率为 89.6%~93.9%;心电图显效率 11.8%~29.2%,总有效率 37.1%~66.7%,均证实该方治疗冠心病心绞痛有较好临床疗效^[2]。

1976 年,将该方研制成静脉注射剂,用于治疗急性缺血性脑血管病,有效率达 97%,其中治愈及显效占 65%。1980 年,由北京同仁堂提炼厂将冠心 II 号方中五味中药的有效单体粗提物研制成新剂型“精制冠心片”。1982 年,陈可冀等又对 112 例冠心病心绞痛患者采取随机双盲分组,分阶段交叉对照临床观察口服精制冠心片的疗效,并发表在《中华心血管病杂

志》^[3]。这是我国中医药及中西医结合领域的第一篇“多中心随机对照试验(RCT)”临床研究报告。开辟了中医药及中西医结合 RCT 研究先河。

实验研究亦证明, 冠心 II 号方具有抑制血栓形成, 溶解红血栓, 提高纤溶酶活性, 降低血浆第 13 因子(纤维蛋白稳定因子)活性, 血生化及电镜观察其具有抗心肌及周围血管内血小板聚集, 缩小实验动物心肌梗死面积, 减轻心肌梗死病变程度, 扩张血管, 解除平滑肌痉挛, 增加冠脉流量等作用^[4]。为冠心 II 号方治疗冠心病心绞痛提供了理论依据, 同时为中西医结合临床科研的“应用基础研究”发挥了示范作用。带动了全国运用活血化瘀方药治疗冠心病的研究, 同时推动了全国对活血化瘀中药的研究。

2 倡导活血化瘀药的化学、药理、有效成分研究, 首创活血化瘀中药川芎的有效成分川芎嗪治疗缺血性脑血管病。

陈可冀院士在其主编的活血化瘀药研究专著《活血化瘀药化学药理与临床》^[5]中讲道:“要紧的是我们对中药包括活血化瘀药物研究时, 切不可只重视自己固有的理论, 只满足于一般药效学的观察, 而不认真负责地考虑到从化学到药理研究到临床研究的系统性和完整性, 做到‘继承不泥古, 发扬不离宗’。‘中药研究的进一步开发应用和理论研究, 不可轻视化学工作’。‘探明活血化瘀药的有效成分, 是非常重要的。……只有明确了有效成分, 才便于改进工艺, 改革剂型, 去粗取精, 保留有效成分, 去掉有毒及无效成分, 从而达到提高疗效、减少毒副作用与方便临床使用的目的”等。

2.1 率先应用活血化瘀中药川芎的有效成分川芎嗪注射液治疗缺血性脑血管病。陈可冀院士在运用“冠心 II 号”方(川芎是其成分之一)治疗冠心病的研究中, 首先观察到川芎总碱及一号碱川芎嗪具有降低冠心病患者血小板聚集性和表面活性, 提高纤维蛋白溶解活性以及预防体外血栓形成等作用, 率先应用川芎嗪注射液治疗缺血性脑血管病获效, 并与北京协和医院、北京大学第一医院、宣武医院等 20 多家医院协作, 治疗 500 例, 获得明显疗效, 安全, 未发现毒副作用。陈可冀院士还主编出版了《川芎嗪化学、药理和临床》专著, 系统的论述了川芎、川芎嗪的化学、药理、临床应用的研究进展。

2.2 对赤芍甙的抗血小板效应、元胡碱的抗心律失常作用等多种活血化瘀药物的有效成分进行了深入研究。这些开创性研究, 带动和促进了活血化瘀药物有效成分研究的发展。

2.3 首创运用活血化瘀中药川芎、赤芍有效部

位川芎总酚和赤芍总甙研制成“芎芍胶囊”防治“冠心病介入治疗”后再狭窄。经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)及冠状动脉内支架植入术等, 已成为治疗冠心病的有效治疗方法。但如何解决术后冠状动脉的再狭窄问题, 虽然在临床上已经提出改进冠脉内支架(如药物洗脱支架)、斑块旋切术、 β 射线照射等方法, 以及应用药物如抗血小板制剂、肝素、冠脉扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、鱼油等防治方法, 但仍是全世界心血管病医学界关注的重大研究课题。1996 年, 陈可冀院士率领其团队针对“冠心病介入治疗”(PCI)后再狭窄这一世界医学界普遍关注的问题, 在全国率先开展了冠心病介入治疗后再狭窄的中医药防治研究。

3 血府逐瘀浓缩丸的研究

陈可冀院士作为我国现代“血瘀证学”的奠基人, 是系统研究我国中医学史上有关“血瘀”、“血瘀证”及“活血化瘀”等理论与实践的大家, 对研究“血瘀”理论和“活血化瘀”治法、方药等颇有造诣、贡献卓越。尤其对清代著名医家王清任创造的活血化瘀诸方非常重视。其中血府逐瘀汤是陈院士临床最常用、研究最多的方剂之一。他在国内首先应用彩色多普勒超声方法, 评价血府逐瘀汤制剂对颈动脉粥样硬化的疗效; 从分子水平研究、探讨了血府逐瘀汤防治动脉粥样硬化的机制等; 首先将“血府逐瘀汤”研制成“血府逐瘀浓缩丸”, 并研究制备“纯种新西兰家兔髂动脉粥样硬化模型。分组(血府逐瘀浓缩丸组、美降脂组、空白组)对照实验观察血府逐瘀浓缩丸对该动物模型经皮血管腔内成形术(PTA)后再狭窄的作用。研究发现该方可使实验性动脉粥样硬化家兔主动脉内膜斑块面积、内膜斑块面积与中膜斑块面积比值, 以及冠状动脉病变发生率明显降低, 预防经皮血管腔内成形术后髂动脉内膜增厚、平滑肌细胞增殖及再狭窄的形成; 能降低兔血脂、抑制动脉硬化斑块形成、减少血小板衍化生长因子(PDGF)表达、抑制血管平滑肌细胞(VSMC)的 DNA 合成, 使细胞从 G1 期进入 S 期的进程受阻、调节血浆内皮素及降钙素基因相关肽水平等。从分子水平阐述了该方抑制血管平滑肌细胞增殖的机制。并在上述实验研究基础上, 将血府逐瘀浓缩丸用于临床防治冠心病介入治疗后再狭窄, 表明该药具有一定的抑制再狭窄形成、减少术后心绞痛、改善患者血瘀状态等作用^[6]。

4 芎芍胶囊的研究

在拆方研究血府逐瘀浓缩丸组成药物的有效部位基础上, 如前所述, 选择血府逐瘀浓缩丸的两味主药川芎、赤芍有效部位川芎总酚和赤芍总甙研制成“芎芍

胶囊”。首先通过芎芍胶囊对猪冠状动脉球囊损伤后血管重塑的影响的实验研究,证明芎芍胶囊可明显抑制猪冠状动脉球囊扩张损伤后的病理性血管重塑,从而减少术后管腔丧失,预防再狭窄的形成。同时研究表明,芎芍胶囊具有抑制猪冠状动脉球囊损伤后内膜增生、减少新生内膜中胶原沉积、抗血小板活化、抑制平滑肌细胞增殖、诱导膜内增殖平滑肌细胞凋亡等作用,从而为芎芍胶囊预防冠心病介入治疗后再狭窄的临床应用提供了理论基础^[7]。在芎芍胶囊预防冠状动脉介入治疗后再狭窄的临床研究中发现,芎芍胶囊可明显降低冠脉介入治疗后的冠脉造影随访再狭窄的发生,减少心绞痛复发,改善患者血瘀状态。证明血瘀证的轻重程度是冠脉介入治疗后再狭窄发生与否的重要影响因素。提出“血瘀证积分值 > 25”可考虑作为冠脉介入治疗后再狭窄发生的预测因子之一^[8]。

1982 年,陈可冀教授率先倡议成立了中国中西医结合研究会第一个专业委员会——活血化瘀专业委员会,并当选为首届主任委员。积极组织全国中西医结合各学科专家结合各学科临床实践,开展血瘀证及活血化瘀研究,并组织国内或国际学术交流,不断促进血瘀证与活血化瘀研究的学术发展。使“血瘀证与活血化瘀”的临床和基础研究,以及血瘀证与活血化瘀研究的国内外学术交流,成为我国中医药及中西医结合科研最为活跃、最有成就的领域之一。尤其是领衔开创研究制定中西医结合的《血瘀证诊断标准》^[9-11]。将实验室理化检查如微循环障碍、血液黏稠度增加、血液流变性异常、血小板聚集性增高、血流动力学障碍等纳入血瘀证诊断标准,开辟了中西医结合、宏观辨证(指标)与微观辨证(指标)相结合制定“辨证诊断标准”的先河,对各中西医结合学科研制辨证诊断标准带来深刻地启发和示范,并博得国际同行的认同和应用。带动了中西医结合标准化建设。

陈可冀院士于 1990 年主编出版《血瘀证与活血化瘀研究》^[12]; 1999 年主编出版《实用血瘀证学》^[13]; 2009 年主编出版《心血管病与活血化瘀》^[14]等,谱写了三代人、师承 200 余人、坚持 50 多年血瘀证与活血化瘀现代研究的历史、渊源、发展、轨迹、思路、方法、成果;展现了陈可冀院士博学、审问、慎思、明辨、笃行的科学精神及其团队的志同道合、精诚团结、合作致远精神;表明在中国已形成现代活血化瘀学派。这些专著则阐述了中国现代活血化瘀派的学术、思想、观点、理论和实践创新、提出了深刻的新见解等,构成

了中国现代活血化瘀学派的代表性著作。

以陈可冀院士领衔的“血瘀证及活血化瘀研究”荣获了 2003 年度国家科技进步一等奖。这是中华人民共和国建国以来,中医药界首次荣获的最高奖项。这一奖项在学术界产生了深远影响,给人以深刻启迪,并有力证明通过中西医结合研究可促进中医药理论和实践的现代化发展。

参 考 文 献

- [1] 陈可冀.我的中西医结合六十年[N].中国中医药报, 2016-05-18.
- [2] 陈可冀,廖家祯,肖镇祥主编.心脑血管疾病研究[M].上海:上海科学技术出版社,1988:134-135.
- [3] 陈可冀,陈在嘉,寇文谔,等.精制冠心病片对冠心病心绞痛双盲法治 112 例疗效分析[J].中华心血管病杂志, 1982,10(2):85-89.
- [4] 北京地区冠心病协作组.“活血化瘀”治则的实验研究—冠心 II 号方作用原理综述[J].新医学杂志,1978,19(8):52.
- [5] 陈可冀主编.活血化瘀药化学药理与临床[M].济南:山东科学技术出版社,1995:序,14-15.
- [6] 史大卓,李静,马晓昌,等.血府逐瘀浓缩丸预防冠心病患者经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄的临床观察[J].中医杂志,1997,38(1):27-29.
- [7] 徐浩,史大卓,陈可冀,等.芎芍胶囊对猪冠状动脉球囊损伤后血管重塑的影响[J].中国中西医结合杂志, 2001,21(8):591-594.
- [8] 徐浩,史大卓,陈可冀,等.芎芍胶囊预防冠状动脉介入治疗后再狭窄的临床研究[J].中国中西医结合杂志, 2000,20(7):494-497.
- [9] 第一次全国活血化瘀学术会议订(1982年,上海).血瘀证诊断试行标准[J].中西医结合杂志,1983,3(3):封二.
- [10] 第二次全国活血化瘀研究学术会议修订(1986年,广州).血瘀证诊断标准[J].中西医结合杂志,1987,7(3):129.
- [11] 血瘀证研究国际会议订(1988年,北京).血瘀证诊断参考标准[J].中西医结合杂志,1989,9(2):111.
- [12] 陈可冀,张之南,梁子钧,等主编.血瘀证与活血化瘀研究[M].上海:上海科学技术出版社,1990.
- [13] 陈可冀,史载祥主编.实用血瘀证学[M].北京:人民卫生出版社,1999.
- [14] 陈可冀主编.心血管病与活血化瘀[M].北京:北京科技出版社,2009.

(收稿:2016-07-29)