

· 论 坛 ·

我国开创的中西医结合科研及其启示(七)

——著名危重病急救医学家王今达教授与中西医结合急救医学研究

陈士奎

“世上本无路,全靠人走出。”是王今达教授在创建中西医结合急救医学生涯中经常说的一句话。1989 年天津市急救医学研究所引进了美国 CS3000 血浆置换机,对这一新技术虽然做了充分学习和准备,却没有人临床实际操作过,年逾花甲的王今达教授坚持做了第一个试用机器的人,置换了 2 000 毫升血浆^[1]。他率先将当时世界前沿学科——危重病急救医学引进我国,不怕风险,开创了中西医结合急救医学研究,成为我国急救医学界出了名的“第一个敢吃螃蟹”的人。创业初期他为了患者,为了掌握第一手临床资料,吃住在病区办公室长达四年半!为了建立高素质的“急救快速反应队伍”,要求急救医护人员必须:“要有狮子样的体力;要有骆驼样的精神;要像猴子样的敏捷;要像黄牛样只工作不索取。”^[1]……这就是王今达教授和王今达精神!

王今达教授(1925—2008 年,北京人)是国内外著名中西医结合急救医学家,是开创我国中西医结合急救医学的奠基者和中西医结合急救医学新学科的领衔创始人。他 1945 年毕业于北京大学医学院,毕业后在北京同仁医院工作,曾从师同仁医院著名医学家刘土豪教授^[2]。他在同仁医院工作期间“曾亲眼目睹当时伤寒流行、哀鸿遍野的人间惨状,痛感西医无能为力(尽管当时青霉素已问世,但一两黄金一支药,大多患者只能望而却步)。但京城四大名医的诊疗疗效却令他耳目一新,认识到中医药能解决西医药不能解决的问题。从而,他把目光投向了急救医学,走向了中西医结合道路。”^[2]1974 年,在卫生部钱信忠部长及医院党委支持下,率先创办了我国第一个急救医学研究机构——天津市第一中心医院“急性三衰抢救研究室”,创建了我国第一个 ICU 监护病房,开辟了急危重病临床抢救及中西医结合临床和基础实验研究,成为我国第一个危重病急救医学及中西医结合急救医学研究基地。1980 年,受卫生部委托,他主持召开全国第一届急救医学筹委会,被推

选为筹委会主委;1981 年创办了我国第一个急救医学杂志——《中国急救医学杂志》;1982 年,美国《Science》杂志刊登的《中国四个现代化的橱窗:天津第一中心医院 ICU 监护病房》赞誉王今达教授是开拓中国危重病急救医学新兴学科的奠基人^[1]。1982 年—1983 年,赴美国宾夕法尼亚医学院附属医院研修危重病急救医学,1983 年创建了全国第一个急救医学研究所——天津市第一中心医院急救医学研究所并任所长。他说:“天津市急救医学研究所,是专门从事危重病急救中西医结合研究的单位”,“指导思想是中西医结合,强调的核心是中医和西医必须在各自的前进中结合”^[1]。他领导的急救医学研究所,于 1994 年被国家中医药管理局批准为“全国中西医结合急救医学培训基地”,1997 年被卫生部批准为“卫生部危重病急救医学重点实验室”;1986 年,他领衔创建了中国中西医结合学会急救医学专业委员会并任主任委员。1989 年,鉴于王今达教授对世界急救医学发展做出的贡献,在日本京都召开的第五届世界危重病急救医学大会上,世界危重病急救医学联合会,接纳中国中西医结合学会急救医学专业委员会为成员国学会,王今达教授为中国急救医学组织代表^[1]。从此,在世界危重病急救医学联合会有了我们中华人民共和国的席位,“中西医结合急救医学”登上了国际舞台,推动了我国中西医结合急救医学学术国际交流,扩大了中西医结合急救医学研究在国际上的影响,让世界了解和认识我国首创的中西医结合急救医学做出了历史性贡献。1989 年他陆续创办了《中国危重病急救医学》杂志(现为《中华危重病急救医学》杂志)和《中西医结合实用临床急救》杂志(现为《中国中西医结合急救杂志》),均担任主编,等等。可见王今达教授为创建我国危重病急救医学及中西医结合急救医学之用心,堪为至善,不愧为我国危重病急救医学及中西医结合急救医学界伟大先驱和开拓者。

王今达教授一再强调:“在危重病急救医学领域中,我们必须掌握和保持现代医学的先进水平;同时,必须研究提取传统中医学的精华有效部分,把这二者有理有据地结合起来,应用到临床实践中去,应用到基础研究中去”^[1]。他是一位酷爱并精心钻研中医药学、善于挖

作者单位:中国中医科学院(北京 100700)

Tel:010-64709969, E-mail: wawapapa9@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20170227. 011

掘中医药学理论精华,逻辑清晰地运用中西医结合思维,敏捷地观察、分析、推理、演绎、归纳、概括与创新,尤其擅长中西医结合理论思维的急救医学家。他将理想转化为思想,把思想实践于科研,把科研贯穿于临床,对危重病并发急性弥漫性血管内凝血(DIC)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、全身炎症反应综合征(SIRS)、多脏器功能失常综合征(MODS)、脓毒症(Sepsis)等,开展了从整体、器官——细胞、亚细胞器层次——分子生物学水平的中西医结合研究;把中医药学的急、危、重症救治的共性理、法、方、药,通过中西医结合研究,融进了现代急救医学,创造了中西医结合急救医学临床—实验—理论创新研究跨世纪的黄金时代。现仅简介其几个代表性的临床—实验—理论创新研究相结合的科研成果,以领略他中西医结合创新思想、思维、思路。

1 首创中医药及中西医结合治疗急性 DIC 20 世纪 60 年代末期,国际上认识到 DIC 是许多危重病患者死亡原因之一。但是西医早期所采用的肝素治疗可能引起大出血,中晚期的抗纤溶亢进治疗也可能促进 DIC 恶化等。1970 年,王今达教授等确诊了当时天津市第一例 DIC 患者,发现西医诊断的 DIC 的临床表现具有舌质紫暗或青紫,皮肤紫斑或便血、衄血,脏器出血,脉涩或脉细数,符合中医血瘀证的辨证,于是瞄准了西医治疗 DIC 的弱点,开始思考运用活血化瘀法治疗^[3]。1972 年,遇到一例创伤后肝脾破裂,脾切除、肝修补术后并发 DIC 患者,辨证为血瘀证,单用血府逐瘀汤口服治愈^[3]。这是王今达教授单用血府逐瘀汤口服治疗 DIC 获得成功的第一个病例。1974—1981 年,在中西医结合治疗感染性休克合并急性 DIC 者,即一律采用血府逐瘀汤加减治疗^[4]。1981 年报道了将血府逐瘀汤加减运用于中西医结合治疗各种原因引起的 DIC 36 例^[5],其中治愈 26 例,治愈率达 72.2%;好转 1 例,为 2.8%;死亡 9 例,为 25%,其中 2 例 DIC 治愈,死于严重感染。而且没有肝素和 6-氨基己酸的缺点,并首次提出 DIC 患者按中医辨证进行辨证论治的证治方药。他指出:“众多急性危重病如重度感染、创伤、休克、大手术后、病理产科等经常伴发 DIC,它都属于瘀血证范畴,西医所谓的微循环障碍也属于这个范畴。因此应用活血化瘀法治疗血瘀证,可以救治一系列的急性危重病,它起到牵一发而动全局的作用。这个疗法已被国内普遍采用,它的疗效也得到了国外医学专家的承认”^[3]。王今达教授总结出“血瘀证(DIC、凝血功能障碍、微循环障碍)与活血化瘀法”这一中医治疗危重病的证治大法^[6]。学术界公认王今达教授是运用活血化瘀法治疗 DIC 的第一人。

2 首创借助动物实验方法研究中医学“肺与大肠

相表里”理论 王今达教授“曾收治一例危重患者,患肺部感染、急性呼吸衰竭,当时是气管切开、插管,仍不能复苏,患者已便秘 10 天。中医有一说法是‘肺与大肠相表里’,所以用腹泻的方法治疗,我们用了中药‘凉膈散’,重用大黄泻下后,呼吸功能明显好转。据此强化了‘肺与大肠相表里’学说在临床中的应用”^[7]。1978 年,鉴于在急救临床常见的 ARDS 患者多见腹部胀满、大便秘结、舌苔黄燥、脉象洪大等肠道功能紊乱的症状。同时,也发现许多有严重肠道功能异常的患者,如各种原因引起的麻痹性肠梗阻、肠扭转、坏死性肠炎等,常伴发急性呼吸衰竭或 ARDS。于是王今达教授更加重视中医“肺与大肠相表里”理论,并在全国率先对“肺与大肠相表里”理论进行临床与实验研究^[8],特别是他利用 314 只家兔,完成的精密设计的大型实验研究,首创“钳夹”及“非钳夹”(只暴露)家兔肠系膜上动脉、左侧肾动脉、左下肢股动脉等,观察缺血对脏器组织的影响。实验证明:(1)缺血性肠道功能紊乱致成肺脏损害具有特异性。(2)致成肺损害的因素与肠源性内毒素及肠道血流障碍有关。(3)只有“清热解毒、活血化瘀”方药对实验性缺血性肠道功能紊乱致成肺损害有显著防治作用。(4)提示“肺与大肠相表里”的本质之一与“热毒”及“瘀血”有关。不仅证实中医“肺与大肠相表里”学说的科学价值,而且在国内外最早证实了肠源性内毒素血症等可导致 ARDS。关于 ARDS 的中医治疗,王今达教授论道:“西医对此病的治疗是应用呼吸机或呼气末正压通气(PEEP),以提高患者动脉血氧分压,维持患者的生命。但在高浓度吸氧的情况下,依然不能见效($\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$)。此时根据中医辨证,多数患者见呼吸急促短促,大便秘结,腹部胀满,脉洪大无力,舌质绛红,苔黄燥或有芒刺,属中医学阳明腑实证,应用中医上清下泻法治疗,用凉膈散去芒硝重用大黄,患者通便后, PaO_2 可以迅速恢复至正常,促进了早期治愈。”^[9]首创用上清下泻法的凉膈散加减治疗 ARDS 阳明腑实证。另外研究证实大承气汤治疗可使 MODS 患者病情明显改善,血浆炎性介质水平显著降低,人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)水平显著升高。从而证明通里攻下法在改善肠道功能的同时,可调整 MODS 患者的免疫失衡状态,降低过度的促炎及抗炎反应,同时缓解机体的免疫麻痹^[10]。在诸多研究基础上,王今达教授总结出危重病急救的中医证治大法“腑气不通证与通里攻下法”^[6]。

3 首创“菌毒并治”新理论治疗 MODS 王今达教授等,在总结 1974—1981 年“中西医结合治疗感染性休克 105 例临床分析”一文^[4]中首次提出“菌毒并治”概念,并给“菌毒并治”定义为:“即西医根据感染部位及培养菌种或敏感性实验,选用合适的抗菌素以抑菌

或杀菌;中医根据辨证以清热解毒类方药拮抗毒血症。”详细讨论了“抗感染问题,不能孤立地看待‘菌’和‘病’的关系。病之发生与转归既有‘菌’作为发病的始因,又有菌体释放出之毒素作为发病基础。据目前所知仅多粘菌素具有拮抗内毒素的作用,其余众多之抗菌素对革兰阳性菌产生的外毒素或阴性菌溶解后产生的内毒素均无拮抗作用。实际上,很多感染性休克是死于毒血症引起的严重并发症和严重脏器的功能衰竭。故见菌不见毒,或治菌不治毒的抗感染显然不够全面。祖国医学认为,热由毒生,症因毒变,突出‘毒’的作用。……八年来初步实验研究证明:板蓝根、蒲公英、穿心莲、元参等清热解毒药具有增强机体非特异免疫功能、减少实验动物内毒素血症引起的内脏损害及不同程度拮抗内毒素的作用^[11],从而阻断了热由毒生、症因毒变的转变。”这就是王今达教授创立中西医结合“菌毒并治”的思想、理论和实践基础。王今达教授的“菌毒并治”研究,是全国最早继承发扬中医药学关于“毒”和“清热解毒”理论,并据中医理论最早提出“热由毒生,症因毒变,突出‘毒’的作用”的学术思想;也是全国率先开辟对中医药学“毒”的病理和“清热解毒”中药抗内毒素作用机理等现代科学研究者。王今达团队通过系列实验研究^[12],阐明了实验性内毒素性 MSOF 发病机理是机体细胞及亚细胞器水平发生了中毒性损害的结果;验证了“菌毒并治”防治实验性内毒素性 MSOF 有良好的应用价值,提示神农 33 号注射剂有显著抗毒解毒作用。

20 世纪 80 年代初,国际上正热衷于感染性 MODS 防治研究,王今达教授率其团队在全国率先开展了感染性多系统脏器衰竭(MSOF,现称 MODS)的中西医结合“菌毒并治”临床研究^[13]:将 196 例 MSOF 患者,随机分为“菌毒并治”治疗组(在现代综合疗法基础上加用“神农 33 号”)及非菌毒并治组(现代综合疗法加将“神农 33 号”改用等量生理盐水),每组 98 例。结果:菌毒并治组治愈率 73.5%,病死率 26.5%。非菌毒并治组治愈率 21.4%,病死率 78.6%,两组治愈率及病死率比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。脏器衰竭数目与病死率的关系,菌毒并治组:脏器衰竭 2 个者,病死率 8.3%,3 个者为 10.0%,4 个者为 50.0%,5 个者为 50.0%;非菌毒并治组:脏器衰竭 2 个者,病死率 52.4%,3 个者为 77.8%,4 个者为 88.0%,5 个者为 100%,菌毒并治组疗效明显优于非菌毒并治组。不仅更新了现代医学对严重感染的治疗只治菌不治毒的旧观念,证明中药复方“神农 33 号”的临床应用明显提高了疗效,而且菌毒并治使国际上一般认为 4 个以上(含 4 个)脏器衰竭的 MODS 患者病死率为 100%^[14],下降至 50% 以下,居国际领先,博得国际急救医学界的共识

和赞誉。

随着分子生物学的发展,国际上从分子生物学水平对 SIRS、MODS、Sepsis 等发病机制研究新进展证明:内毒素对机体的危害是诱导体内炎性介质产生,从而发挥毒性作用^[15]。同时,国际上对 SIRS 和 MODS 防治研究焦点主要指向拮抗内毒素血症及拮抗炎性介质的释放。所以探寻既有拮抗内毒素作用,又有拮抗炎性介质作用的药物十分必要^[16]。因此,王今达教授率领其团队又与时俱进地从分子生物学水平研究 SIRS、MODS、Sepsis 等治疗问题。他们首先在“神农 33 号”注射液基础上,经药效学筛选,改进工艺等,研制出“血必净”静脉注射液,对其药效学实验研究^[16]证明血必净对内毒素攻击后小鼠血清 TNF- α 失控性释放有强效的抑制作用;对实验性内毒素性 SIRS 和 MODS 动物模型的存活有非常明显保护作用,证明重症脓毒症小鼠单用抗生素治疗不能提高存活率,抗生素并用“血必净”治疗,即细菌、内毒素、炎性介质并治,有非常显著提高存活率的作用^[16]。据此,提出了对重症感染性疾病治疗新对策,即“细菌、内毒素、炎性介质并治”,简称“菌、毒、炎并治”,进一步完善了对重症感染性疾病治疗的新理论。研究证明血必净能拮抗内毒素、TNF- α 、IL-6 的释放,增强单核细胞 HLA-DR 表达,促进免疫功能恢复^[17]。还有研究证明血必净注射液能有效拮抗内毒素,下调促炎介质水平,调节免疫反应,并通过保护受损血管内皮细胞,改善微循环,避免内毒素攻击所致的组织损伤等^[18]。

2000 年 2 月—2002 年 6 月,中国中医科学院、北京中医药大学、首都医科大学、广州中医药大学等国家临床基地,开展了血必净治疗脓毒症和 MODS 有效性和安全性、随机、对照、多中心临床研究,入选病例 506 例,试验结果证明:愈显率超过 85%。专家评议,血必净的问世,对弘扬我国传统医学优势、提高中医药的国际地位和我国危重病救治水平,具有重大现实意义^[2]。2004 年 1 月 21 日,“血必净”注射液通过国家食品药品监督管理局审核,获得国家二类新药证书和生产批文。“血必净”注射液成为当前治疗脓毒症、SIRS 和 MODS 等唯一有效药物,已在全国医院普遍应用。

综上所述,其探求拮抗内毒素和炎性介质的中医方药,经历了从“清热解毒”方药,到“清热解毒”与“活血化瘀”方药联用(神农 33 号),最后研发成功既拮抗内毒素又拮抗炎性介质的“血必净注射液”,历时 30 多年。彰显出王今达团队坚持不懈精神。另外,通过重症感染性疾病“菌毒并治”的研究,王今达教授总结出了“热毒证(严重感染)与清热解毒法”中医证治大法^[6]。

在王今达教授领衔的一系列创造性科研中,对学术界影响最大、最深远的当属“菌毒并治”新概念的创造。

这一新概念不仅是他中西医“有理有据地结合”学术思想的标志性概念,并成为中西医结合急救医学著名经典理论概念,载入全国高等医药院校教材^[19];不仅给人们带来中西医结合思路方法的启示,更为人们在中西医结合研究中如何运用理论思维、逻辑思维创造新理论、新概念带来示范和启发。

4 首创“急性虚证”新概念 王今达教授通过临床及实验研究国内首先提出:“急性营养衰竭和急性免疫功能低下是危重病急救成败的又一重要环节。根据患者的临床表现,此类患者多有面色苍白、神疲懒言、胃纳极差、舌淡脉微等表现。据此可以列为中医急性虚证。但中医经典著作中对于急性虚证的叙述罕见。通过大量临床病例(三百余例)提示,急性虚证可分为气虚、血虚、阳虚、阴虚四个大类。如果不予以处理或处理不当,常可导致并发严重感染或心肺功能不稳定,甚至心跳骤停。根据中医辨证,选用相应方药进行治疗可在短时间内使急性虚证逆转:调理素蛋白升高,白细胞吞噬能力增强,红细胞内 2,3-DPG 含量增多,糖代谢恢复正常,血液内氨基酸谱趋于正常等。同时患者体力恢复较快。这些疗效单用西医的营养疗法难以取得。”^[1]进一步研究认为:急性虚证与传统理论“久病多虚”之虚证不同,是各种原因导致的阴阳、气血、脏腑功能迅速虚衰的证候,表现为“邪实未去,正气已虚”,具有发病急、病情重、存活率低等特点,它的发生与机体免疫状态高度相关。MODS 则与机体免疫功能衰竭有关,单核细胞丧失抗原呈递功能,呈免疫麻痹状态。临床多有面色苍白、四肢湿冷、大汗、尿少、脉细数或欲绝、血压下降等证候。实验室检查可有单核细胞表面 HLA-DR 表达下降、Th1/Th2 比例下降。临床应用扶正固本法治,代表方剂为补阳还五汤及黄芪注射液,可使 MODS 患者免疫失调状态改善,Th1/Th2 比例趋于稳定,单核细胞表面 HLA-DR 表达上升,促进机体康复^[20]。并总结出“急性虚证(急性营养衰竭、急性免疫功能低下)与扶正固本法”^[6]这一危重病中医证治大法。

通过以上谨记其概的管窥简介,即可看出王今达教授确是一位中西医结合科研巨匠,是一位为创建中西医结合急救医学做出了开创性贡献的杰出学者,是中西医结合思想和精神榜样,是对中西医结合满怀希望和梦想并为之奋斗终生的医学大家。他坚持中西医结合研究的科学精神、创造精神,坚韧不拔的走中西医结合道路的自强不息精神、献身精神……,对于今天和未来的中西医结合工作者实为永远的楷模!实有永志的必要!

参 考 文 献

- [1] 吴咸中,张伯礼,王正国,等主编.王今达学术思想研究[M].天津:天津科技翻译出版有限公司,2013:371,380,18-24,78-79,39,79,82.
- [2] 尤厚生.现代中药攻克世界难题——访我国急救医学奠基人王今达教授[N].中国医药报,2004-3-11(3).
- [3] 王今达.齐心协力 共同创建独具中国特色的危重病急救医学体系[J].中国危重病急救医学,1992,4(2):67-70.
- [4] 王今达,高天元,崔乃杰,等.中西医结合治疗感染性休克 105 例临床分析[J].中西医结合杂志,1983,3(1):21-24.
- [5] 王今达,汤言英,高天元,等.活血化瘀治疗急性弥散性血管内凝血 36 例的临床分析[J].中华内科杂志,1981,30(2):79-84.
- [6] 曹书华,王今达,李银平.从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗 MODA 辨证思路的深入与完善[J].中国危重病急救医学,2005,17(11):641-643.
- [7] 冯丽洁.世上本无路 全靠人走出——访我国危重病急救医学奠基人王今达教授[J].世界急危重病医学杂志,2005,2(5):935-936.
- [8] 王今达,高天元,崔乃杰,等.祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质的探讨——临床病例分析与实验研究[J].中西医结合杂志,1982,2(2):77-81.
- [9] 王今达.开展中西医结合治疗急性危重病的思路和方法[J].中国中西医结合急救杂志,2000,7(6):323-325.
- [10] 崔克亮,曹书华,王今达.大承气汤对多器官功能障碍综合征防治作用的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(1):12-15.
- [11] 王今达,崔乃杰,高天元,等.清热类中药的抗内毒素作用及防治内毒素过敏反应的实验研究[J].中国急救医学,1982,2(2):30-35.
- [12] 王今达,崔乃杰,宗育杉,等.内毒素性多系统脏器衰竭发病机理的新概念及防治措施的新理论实验研究[J].中国危重病急救医学,1989,创刊号:17-24.
- [13] 王今达,崔乃杰,高天元,等.“菌毒并治”新理论临床应用价值的验证——“菌毒并治”治疗感染性多系统脏器衰竭 196 例的疗效观察[J].中国危重病急救医学,1989,创刊号:5-8.
- [14] Parrish D A. Pulmonary response of fifth component of complement-sufficient and-deficient mice to hyperoxia[J]. J Clin Invest, 1984, 74(3): 956-965.
- [15] 王今达,雪琳.细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策[J].中国危重病急救医学,1998,10(6):323-325.
- [16] 王今达,雪琳.SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药效学观察[J].中国危重病急救医学,1997,9(12):720-722.
- [17] 张晔,曹书华,崔克亮,等.血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(1):21-23.
- [18] 曹书华,王今达.血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J].中国危重病急救医学,2002,14(8):489-491.
- [19] 熊旭东主编.中西医结合危重病学[M].北京:中国中医药出版社,2005:16-17.
- [20] 王兵,张晔.多器官功能障碍综合征中急性虚证发病与辅助 T 淋巴细胞 1/2 平衡之间的关系及治疗对策[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(1):58-61.

(收稿:2017-02-24 修回:2017-02-26)

责任编辑:赵芳芳