

· 专题笔谈 ·

血瘀证与活血化瘀研究热点与展望

徐 浩

血瘀证与活血化瘀在传统中医学中具有古老的渊源和极为丰富的内容,历经数千年而不衰。20 世纪 60 年代以来,随着中西医结合学术研究的不断发展,在陈可冀院士等中医、中西医结合专家带领下,血瘀证及活血化瘀研究逐步深入,重大成果不断涌现,涉及活血化瘀与重大疾病防治、血瘀证证候实质研究、证治体系建立、活血化瘀中药鉴定与研发等方面,成为中西医结合学术研究最具活力、成效显著、广受国内外关注的领域之一。

笔者结合课题组前期对近十年血瘀证与活血化瘀文献的计量学分析^[1],分析当前血瘀证与活血化瘀研究的热点和动态,梳理既往血瘀证研究思路,以期对血瘀证进一步研究提供参考和借鉴。

1 血瘀证与活血化瘀研究动态

血瘀证与活血化瘀研究在中国、韩国、日本、美国、澳大利亚、东南亚等地区研究活跃,其中中国、韩国、日本血瘀证研究开始较早、成果较多,研究方向各有特长,对血瘀证的诊断治疗认识亦不尽相同。

1.1 中国 中国血瘀证研究起步最早、影响最大,在血瘀证相关证候量化及标准研究、血瘀证现代生物学基础及证候实质研究、疾病防治应用、新药研发等方面取得诸多成果。血瘀理论源于中国《黄帝内经》《伤寒杂病论》《诸病源候论》等古籍,经后世医家、学者不断完善,形成现代血瘀证及活血化瘀体系,并推广应用至其他国家和地区。鉴于血瘀证研究的全球化趋势,制订国际组织认可、适应现代临床科研需求的“国际血瘀证诊断指南”,对于指导以血瘀证为主要证候的全球范围内常见疾病和重大疾病诊疗具有积极意义。2021 年,由陈可冀院士团队牵头,30 位海内外专家组成的“指南工作组”共同修订而成的《国际血瘀证诊断指南》^[2-4],成为 ISO 认可的国际组织——世界中医药学会联合会发布的首个证候国际标

准,是中医证候国际化的重要里程碑,为全球血瘀证相关疾病的诊断提供参考,对于进一步促进中医药的全球化进程具有重要意义。

1.2 韩国 韩国用“syndrome eohyul”一词表示血瘀证,强调以韩国医家李济马的《四象医学》为理论指导及实践标准^[5]。Lee MS 教授团队是韩国血瘀证与活血化瘀研究的领军团队,围绕血瘀证的概念进行了系统评价、专家访谈、东西方比较研究,采用聚类算法、代谢组学等技术手段研究血瘀证在中风^[6]、妇科^[7]、男性疾病^[8]中的特点,先后制定了《血瘀证妇科疾病诊断指标》^[7]《血瘀证概念的韩国专家意见》^[9],并从常用概念、涉及的病理过程、常见方药、方药证关系等方面对韩国血瘀证研究进行了概述^[10]。2013 年, Lee MS 在韩国主持举办证候研究国际会议,借鉴血瘀证研究模式,探讨证候研究的实质、潜在的研究问题、战略和未来的国际合作,推动了血瘀证研究的国际交流^[11]。

1.3 日本 日本用“oketsu syndrome”一词代表血瘀证,研究主要集中在血瘀证诊断、心身疾病与血瘀证的关系、活血化瘀的应用等方面。其中,腹诊研究源远流长,舌诊的定量和定性研究起步较早,二者在血瘀证中的应用丰富了血瘀证客观化评价体系^[12, 13]。

2 研究热点与前沿

2.1 血瘀证证候本质和规范化研究 血瘀证本质和规范化研究一直是本领域的难点及重点,为血瘀证的客观化描述及疾病防治靶点提供了基础,在中医现代化研究中的重要影响。20 世纪 60 年代前,血瘀证的辨证诊断缺乏客观量化标准,限制了中医药学术的发展和推广交流。20 世纪 60 年代起由陈可冀院士带领研究团队以冠心病为突破口,采用现代科学技术方法,从宏观表征、器官组织、细胞分子水平等揭示了“血瘀证”的科学内涵^[14],通过微循环障碍、血流动力学异常、血小板活化、血管内皮受损、炎症反应等不同角度进行血瘀证的本质研究^[15],推动了血瘀证诊断的发展。20 世纪 80 年代制定了《血瘀证诊断标准》^[16, 17],将血瘀证症状、体征等宏观表征

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管病中心,国家中医心血管病临床医学研究中心(北京 100091)

Tel: 010-62835341, Email: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20220430. 107

与理化检查指标相结合,为血瘀证定量诊断提供了量化依据。随着现代检测技术的不断发展及循证医学理念深入人心,2011年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会在既往诊断标准的基础上,增加了触诊等方法,更新了影像、理化等实验检查,并确定了血瘀证常见类型及判定标准,修订而成《血瘀证中西医结合诊疗共识》^[18]。2016年在陈可冀院士带领下,笔者团队在文献整理、病例分析及定性访谈的基础上,应用德尔菲法在既往诊断标准基础上进一步修订完善而成《实用血瘀证诊断标准》,并进行了真实性和可靠性评价,相比既往标准,在不明显降低特异度的情况下进一步提高了敏感性,可更好地适应临床实际需要^[19]。随着中医药全球化发展,2021年,陈可冀院士团队以《实用血瘀证诊断标准》为基础,经过文献研究、德尔菲法及临床检验,联合海内外专家制定《国际血瘀证诊断指南》^[2-4],成为血瘀证证候国际化的重要里程碑。

由于不同疾病的血瘀证患者存在中医证候特点、实验室检查指标等方面的差异,普适性的血瘀证标准难以准确衡量某一特定疾病的血瘀证证候,故血瘀证的专科、专病诊断标准即病证结合诊断标准相继建立,如冠心病血瘀证诊断标准^[20]、中晚期原发性肺癌的血瘀证量化标准^[21]、肠癌血瘀证的量化辨证标准研究^[22]等。随着对疾病机制的认识加深,血瘀证理论不断扩展,对于稳定性冠心病再发心血管事件,陈可冀院士团队根据其病理改变及临床特点,将其与中医学“毒邪”相结合,提出“瘀毒致变”理论,并创立冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断及量化标准,是首个结合临床预后、中医证候演变建立的病证结合标准,对于中西医结合进一步提升冠心病二级预防水平、减少再发心血管事件具有重要意义^[23]。

2.2 重大疾病防治研究 “血瘀证”是冠心病、脑卒中、肿瘤、糖尿病等重大疾病发生发展的关键环节,活血化瘀法的推广应用是中国传统医学对卫生健康事业发展的重要贡献。20世纪70年代起,国内学者针对重大疾病防治的关键环节,结合临床经验及实验研究,研制具有活血化瘀、益气活血及活血解毒等功效新药如冠心Ⅱ号^[24]、芎芎胶囊^[25]、清心解瘀方^[26]、血栓通注射液^[27]、参芪扶正注射液^[28]等,并通过随机对照试验证明了其改善心血管疾病临床症状,降低介入术后再狭窄率^[25],减少再发心血管事件,改善脑卒中后神经功能缺损程度^[27],以及改善肿瘤患者免疫功能、对常规化疗增效减毒^[28]等良好效果。未来的重大疾病防治研究中,可针对现代医学

治疗瓶颈、难点环节,结合临床预后加强中医证候演变与方案优化研究,在精准医学理念指导下探索活血化瘀及相关复合治法、方药的优势人群、优势环节,开展基于精准用药的活血化瘀药物防治重大疾病的“全链条”式的高质量循证临床研究^[29],科学阐释中医药作用原理与机制,加快活血化瘀药物研发和成果转化,中西医结合优势互补,不断提升重大疾病的防治水平。

2.3 中医药系统生物学 系统生物学以整体性、时效性的特点与中医学整体观念及辨证论治的思想一致,广泛应用于中医血瘀证研究。随着组学技术发展,血瘀证系统生物学研究取得一定成果,如通过筛选冠心病血瘀证患者血小板差异功能蛋白,发现冠心病血瘀证标志蛋白 CD41 和 Actin γ ^[30];通过检测 Ameriod 环所致的小型猪冠心病血瘀证模型的血清脂类代谢物谱群,发现早期葡萄糖代谢紊乱和脂类代谢障碍相互作用,加重冠心病血瘀证进程^[31]等。但血瘀证病理生理过程复杂,涉及基因、蛋白质或代谢产物及其之间的相互作用,单一组学技术研究难以反映系统生物学整合性研究的思想,应用近年来发展迅猛的网络生物学,可构建生物标志物网络并进行实验验证,通过对患者生物标志物网络分析以期实现个体化的精准治疗;或进行 microRNA 调控网络构建,为血瘀证复杂机制及变化规律的探索提供方向^[32]。

2.4 大数据与真实世界研究 随着信息技术发展和大数据时代的到来,在“临床科研一体化”思想指导下,以临床需求和问题为导向^[33],开展中医药真实世界研究成为趋势及热点。血瘀证及活血化瘀研究结合大数据技术,能够在血瘀证辅助诊断、血瘀证证候实质、血瘀证相关重大疾病防治诊疗规律挖掘及古今名老中医专家活血化瘀经验传承等方面实现应用。例如,冠心病血瘀证病证结合诊断标准便是在前期文献研究、专家咨询基础上进行了真实世界研究而确立,更符合临床实际^[34];系统生物学对中医药大数据进行整合,深化中医血瘀证的现代生物学基础研究,拓展活血化瘀的现代科学内涵;本团队根据陈可冀院士提出的“瘀毒致变”理论,基于真实世界数据分析了稳定性冠心病患者再发心血管事件的临床表征^[35],并发现不对称二甲基精氨酸可能是稳定性冠心病瘀毒证患者的分子标记物^[36],为瘀毒证诊断及证候实质研究提供了依据;基于冠心病中医临床个体化诊疗研究数据平台,应用多因子降维分析方法,发现稳定性冠心病患者血瘀证、瘀毒证和气虚证之间的演化与心血管事件的发生密切相关^[37, 38],为疾病

的防治方案优化提供了依据;基于大数据的真实世界研究可助力活血化瘀新药研发,为活血化瘀药物多效用特征、临床疗效及安全性评价、优势人群确定、中西药相互作用、老药新用等提供支持,为心血管疾病防治做出具有中国特色的贡献^[29]。医药学、计算机科学、应用数学、信息管理等多学科交叉融合也是中医活血化瘀领域大数据研究发展的趋势,应建立相关疾病的大数据平台,创新共建共享的体制机制,培养多学科交叉的复合型人才队伍以强化数据的开发及利用,更好地满足临床及科研需要。

3 总结与展望

近年来,血瘀证与活血化瘀领域研究活跃,活血化瘀法在临床各科得到了广泛应用,其中血瘀证标准、证候实质、病证结合以及活血化瘀方药的临床研究、化学分析、作用机理研究等始终是本领域的主要研究内容;大数据、人工智能、系统生物学等新技术,真实世界研究等新方法,精准医学等新思路促进了血瘀证与活血化瘀的现代发展,催生了很多新热点、新方向,也酝酿着新进展、新突破,这些无疑将进一步推动中西医结合和中医药现代化进程。

参 考 文 献

- [1] 张杰,鞠建庆,林骞,等.近 10 年血瘀证与活血化瘀研究的知识图谱分析[J/OL].中国中西医结合杂志,2021;1-7,[2021-08-17].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20210816.1638.002.html>.
- [2] World Federation of Chinese Medicine Societies. International diagnostic guidelines for blood-stasis syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2022, 28 (4): 297-303.
- [3] Qiu Y, Xu H. Formulation and interpretation of international diagnostic guidelines for blood-Stasis Syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2022, 28 (4): 291-296.
- [4] 世界中医药学会联合会.国际血瘀证诊断指南(2021-12-16)[J].世界中医药,2022,17(1):31-36.
- [5] 史载祥.韩国学者在血瘀证及其治疗方面的新进展[J].中国中西医结合杂志,1998,18(5):307-308.
- [6] Ko MM, Lee JA, Cha MH, et al. Stroke in traditional Korean medicine: a nine-year multicentre community-based study in South Korea[J]. Sci Rep, 2016, 6: 28286.
- [7] Jung J, Ko MM, Lee MS, et al. Diagnostic indicators for blood stasis syndrome patients with gynaecological diseases[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24 (10): 752-757.
- [8] You S, Kang BK, Kim J, et al. Four subgroups of blood stasis syndrome are identified by manifestation cluster analysis in males[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2647525.
- [9] Choi TY, Jun JH, Lee JA, et al. Expert opinions on the concept of blood stasis in China: an interview study[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22 (11): 823-831.
- [10] Park B, You S, Jung J, et al. Korean studies on blood stasis: an overview[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 316872.
- [11] Jung J, Park B, Lee JA, et al. Standardization and future directions in pattern identification research: International brainstorming session[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22 (9): 714-20.
- [12] Arai YC, Aono S, Makino I, et al. Observational study of the association between tongue exam and the kampo diagnostic procedure of fuku shin (abdominal exam) in blood stasis[J]. J Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 22 (4): 879-882.
- [13] Takeichi M, Sato T. Computerized color analysis of "xue yu" (blood stasis) in the sublingual vein using a new technology[J]. Am J Chin Med, 1997, 25 (2): 213-219.
- [14] 潘锋.活血化瘀治法引领中医药传承创新发展——访中国科学院资深院士、国医大师陈可冀教授[J].中国医药导报,2019,16(20):1-8.
- [15] 付长庚.现代血瘀证学的形成与发展概述[J].山东中医杂志,2016,35(12):1081-1084,1088.
- [16] 王阶,陈可冀,翁维良,等.血瘀证诊断标准的研究[J].中西医结合杂志,1988,8(10):585-587,589,580.
- [17] 血瘀证研究国际会议.血瘀证诊断参考标准[J].中国中西医结合杂志,1989,9(2):111.
- [18] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会.血瘀证中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合杂志,2011,31(6):839-844.
- [19] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会.实用血瘀证诊断标准[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1163.
- [20] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会.冠心病血

- 瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1162.
- [21] 刘永衡. 中晚期原发性肺癌血瘀证分级量化诊断标准的探索性研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.
- [22] 侯风刚, 赵钢, 刘庆, 等. 原发性肝癌血瘀证量化标准的方法学研究[J]. 中医药学刊, 2005, 23(3): 477-478, 480.
- [23] 陈可冀, 史大卓, 徐浩, 等. 冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 313-314.
- [24] 陈可冀, 钱振准, 张问渠, 等. 精制冠心病片双盲法治疗冠心病心绞痛 112 例疗效分析[J]. 中华心血管病杂志, 1982, 10(2): 85-89.
- [25] Zheng GH, Liu JP, Chu JF, et al. Xiongshao for restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 5: Cd009581.
- [26] Li S, Guo M, Mao H, et al. Qing-Xin-Jie-Yu granules in addition to conventional treatment for patients with stable coronary artery disease (QUEST trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2016, 17(1): 451.
- [27] Lyu J, Xie Y, Sun M, et al. Efficacy and safety of Xueshuantong injection on acute cerebral infarction: clinical evidence and GRADE assessment[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 822.
- [28] 吴惠珍, 邱学佳, 董占军, 等. 参芪扶正注射液联合常规化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3143-3149.
- [29] 刘玥, 高铸焯, 付长庚, 等. 活血化瘀药物防治冠心病: 循证与展望[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1145-1150.
- [30] 李雪峰, 蒋跃绒, 高铸焯, 等. 冠心病血瘀证血小板差异功能蛋白筛选、鉴定及功能分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 467-473.
- [31] 王勇, 李春, 郭淑贞, 等. 扩散编辑实验分析慢性心肌缺血血瘀证模型血清脂类代谢变化[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 919-922.
- [32] 虞桂, 王阶. 冠心病血瘀证实质的系统生物学研究现状与思考[J]. 中医杂志, 2012, 53(23): 2049-2051.
- [33] 许鸣, 陆嘉惠. 基于真实世界研究的中医药临床数据挖掘方法浅探[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1640-1643.
- [34] 付长庚, 高铸焯, 王培利, 等. 冠心病血瘀证诊断标准研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1285-1286.
- [35] 徐浩, 曲丹, 郑峰, 等. 冠心病稳定期“瘀毒”临床表征的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 125-129.
- [36] Xu H, Chen Z, Shang QH, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts one-year recurrent cardiovascular events: potential biomarker of "toxin syndrome" in coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(5): 327-333.
- [37] Jiao Y, Li SW, Shang Q H, et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of the correlation of Chinese medicine syndrome evolvement and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(5): 341-346.
- [38] Gao Z, Li S, Shang Q, et al. Complex networks approach for analyzing the correlation of traditional chinese medicine syndrome evolvement and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 824850.

(收稿: 2022-04-11 在线: 2022-05-31)

责任编辑: 邱禹