

中医药在动脉硬化性疾病防治研究中的比较优势及思考

宋剑南

(中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京市 100700)

[专家介绍] 宋剑南,男,1965年毕业于南京大学生物化学专业。1985年1月~1987年8月作为WHO博士后研究员在美国休斯顿 Baylor 医学院脂蛋白及动脉粥样硬化实验室从事脂蛋白结构与动脉粥样硬化关系的研究。现任中国中医科学院基础所生物化学研究员、博士研究生导师,北京中医药大学中西医结合基础专业博士研究生导师,中国中医科学院学术委员会委员和医学伦理委员会委员。享受国务院颁发政府特殊津贴,是全国卫生系统优秀留学归国人员。



长期从事高脂血症及动脉硬化相关的中医基础理论的分子生物学、中药药理学及生物工程等方面的研究。是中医痰及瘀痰相关的病因病机和证候特异性生物学基础研究的主要开创者,并提出了有关痰、瘀、毒的化学性质、结构、功能和相互关系以及证候等一系列有较大影响的学术观点和理论及现代概念上的诠释;近年利用系统生物学技术结合生物信息学分析方法,对高脂血症及动脉硬化中医痰瘀证候的证候要素及证候靶位要素特异性组合相关联的生物标志物组合模式进行了探索,建立了一套较为适宜的技术方法和研究路线。提出中医药整体调节和中药方剂整体效应分子组及组学的概念,强调胃肠道对中药生物转化的首过作用,并应用多项生物模拟和生物工程技术集成初步建立了从中药汤剂中分离纯化整体效应分子组的方法。提出“动物证候学”和“证候遗传学”的创新概念,并初步建立了新的中医证候结合动物模型的研制及评价技术的方法。主持及承担国家自然科学基金重大计划重点及面上项目、国家重点基础研究发展项目(973)、国家重大科技专项及国家创新基金等13项,获得省部级科技成果一等奖2项、三等奖3项,全国科学大会奖1项,国家级新药证书1件。

目前兼任中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会常务委员;中国生物化学与分子生物学会中医药生物化学与分子生物学会常务理事;中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会常务委员;《中国动脉硬化杂志》常务编委;英国牛津大学出版社出版的 Evidence-based Complementary and Alternative Medicine (IF 2.53) 特约审稿人;美国 Chinese Medicine 杂志审稿人。

[关键词] 动脉粥样硬化性疾病; 中医药; 创制药物

[摘要] 动脉粥样硬化性疾病属于复杂性慢性疾病。其发病机理尚不很清楚。目前国内临床所用西药均由国外创制。中医药科技工作者发挥祖国医学的独特优势,在中医基础理论指导下,从临床实践到药物研发。经过不断探索,取得了一批重大成果,为动脉硬化性疾病的防治创制出了一批疗效确切,业界认可,并开始走向世界的创制新药。本文扼要介绍了其中最具有代表性的重大成果。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Advantages of Traditional Chinese Medicine on Prevention and Treatment of the Atherosclerosis-related Diseases

SONG Jian-Nan

(The Institute of Basic Theory, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis-Related Diseases; Traditional Chinese Medicine; New Drug

[ABSTRACT] Atherosclerosis-related diseases is a complex chronic disease. The exact pathogenesis of the disease is still unclear. So far, chemical drugs used to treat the disease in China are all developed outside China. The scientists worked in Traditional Chinese Medicine take its unique advantages. Under the guidance of TCM basic theory, trial and e-

ror, a number of significant achievements have been acquired through clinical practice and drug discovery and development. New drugs which have determined curative effect was created for the prevention and treatment of atherosclerotic disease. They have been recognized and accepted on field of medicine, then go to the world. This article provides an overview of the most representative achievements.

动脉硬化性疾病作为一类慢性复杂性疾病,既是多种病理因素的结果,也是多种疾病的病因。虽经百余年的研究,其发病机理至今仍然不清,多种学说并存。国内目前主要是跟踪国际研究潮流,源头创新性的重大研究成果极为鲜见,临床治疗所用西药无一具有自主知识产权。与此种情况形成反差的是中医药在防治该类疾病研究中,从基础理论到临床实践和药物研发的各个环节,都获得了长足的进展,成果突出,优势明显。现仅选择近年最具代表性的重大科技成果为例,阐释中医药在防治动脉硬化性疾病研究中的比较优势。

1 基础理论和临床研究成果获得重大突破

中医认为动脉硬化性疾病属于“络病”和“痹证”范畴,病在脉络是因脏腑气虚所至,尤其以心、脾、肝、肾为主,“痰”、“瘀”、“毒”交织贯穿疾病发生、发展的整个过程。然而,中医在基础研究和临床实践中,随着疾病谱的变化,大致经历了从“气滞血瘀”、“血脉瘀阻”到“痰瘀互结”、“毒损脉络”再到“络病”的发展过程。随着认识的不断深化,临床治疗与时俱进,具有整体治疗效应的创新药物不断涌现,疗效更加明显。

从上世纪 60 年代开始,到 90 年代初,中医药防治动脉硬化性疾病的主流是以气血理论为核心的“血瘀证”和“活血化瘀”治疗,其中以陈可冀院士为首的课题组三代人历经近 40 年的努力,利用率先创建的多种心脏细胞模型和多种整体动物模型,先后完成 10 余项国家级课题和 30 余种 2、3 类中药新药研制的基础上,对“血瘀证”和“活血化瘀”进行了现代科学内涵的阐释,建立了一系列临床诊断和治疗国家标准,在推动中医理论现代化的发展,特别是“证”的现代认识方面提供了科学依据。按经典方药“血府逐瘀汤”研制开发的“血府逐瘀胶囊”和“精制血府胶囊”的技术转让为西苑医院创造经济效益 4000 余万元。“血瘀证和活血化瘀研究”成果获得了 2003 年国家科技进步一等奖。

到上世纪 80 年代后期开始,随着活血化瘀研究的深入,我们率先开展了脂代谢紊乱与中医痰浊关系的基础研究,证实 TC、TG、LDLC 升高是血中痰浊

的主要生化物质基础^[1],发现临床病人更多表现为“痰瘀互阻证”。到 90 年代中期,在中国中医研究院基础理论研究所的推动下,在全国范围内迅速掀起了“痰”和“痰瘀相关”及“从痰论治、痰瘀同治”基础与临床研究的热潮,临床疗效较单纯活血化瘀更加明显。大量深入的研究成果,丰富了中医“痰瘀相关”理论和“痰、瘀、毒”的现代科学内涵。王永炎院士率先提出^[2]的“痰瘀互结”、“毒损脉络”的理论假说更好地揭示了动脉硬化性疾病的病理机制,为深入开展中医药防治动脉硬化性疾病指明了方向。

近年吴以岭院士^[3]根据中医络病理论,提出了“脉络-血管系统病”的概念,认为:血管系统本身功能的变化是微血管损伤为主的血管病变发生、发展的始动因素,并贯穿全过程,血瘀、痰浊、毒邪是其病理产物和继发病机。并指出社会心理因素、过劳、过逸等不良生活方式在血管病变中具有重要作用,神经-内分泌-免疫功能失调是血管外膜损伤的主要因素,As 及血管痉挛是血管在内外双重因素的共同作用下的结果。该项成果获得 2006 年国家科技进步二等奖。

2 具有自主知识产权的现代中药已成为国内防治动脉硬化性疾病等创新药物研究的主流

由于中医以临床为基础,医药相互依存关系密不可分,因而防治动脉硬化性疾病基础理论研究的成果,能够迅速地向药物研发转化。一大批功效显著,副作用小的创新复方中药制剂已为广大中西医和患者熟悉与使用,产生了巨大的社会和经济效益。

据报道^[4]复方丹参滴丸是我国第一个在美国完成 FDA II 期临床试验,并将于今年开始在全球 50 个以上临床试验中心开展 FDA III 期临床试验的复方中药制剂,该项成果标志着中药已向国际化迈出了关键和有力的一步。该药是冠心病、心绞痛的预防、治疗和急救的必备首选中药。

我国第一个在 WHO 注册的中药循证医学研究项目——芪参滴丸已于 2010 年上半年完成,通过验收。研究结果证实该药在心肌梗死二级预防中具有与肠溶阿司匹林相似的效果^[5]。类似的常用著名

的活血化瘀类中药制剂还有速效救心丸,地奥心血康,银杏叶胶囊等。

血脂康胶囊是属于痰瘀同治类的代表性创新中药。该药系由中药红曲中提取分离得到的一类富含 13 种天然他汀及多种其他药效成分的现代中药制剂,具有除湿祛痰、活血化瘀和健脾消食功效,用于高脂血症及 As 的痰瘀互阻证治疗。在九五期间经全国 19 个省市 66 家研究中心,长达 7 年的随访观察,证实其具有明显的综合调脂作用,抑制 As 斑块形成、保护血管内皮细胞等作用,可显著降低心肌梗死患者死亡率为 33%,冠心病死亡率为 31%,冠心病事件为 45%、急性心肌梗死事件为 56% 等。该药副作用极其轻微,长期服用安全,未发现对肝肾功能及横纹肌溶解等他汀类药物常见的严重副作用,是第一个具有本土循证医学证据的冠心病二级预防理想用药^[6,7]。2009 年 6 月,中国医师协会心血管内科分会对血脂康在我国心脑血管病领域的应用地位给予了充分肯定并达成共识,可以在不同情况下与他汀类药物替换使用的调脂类一线用药,成为迄今中国医师协会《心血管疾病诊疗中国专家共识系列》中唯一一个中药^[8,9],并于 2011 年被欧洲权威的 ESC/EAS 血脂异常管理组列入欧洲血脂异常管理指南用药^[10]。该药现正在进一步按照循证医学标准开展中医临床再验证的研究。

根据络病理论研制的代表性创新药物主要有通心络胶囊。由张运院士领导的“中药通心络剂量依赖性增强易损斑块稳定性的研究”成果显示,该药具有明显减低血脂水平、抑制系统性炎症,增加血管动脉粥样硬化斑块稳定性,可有效防止心脑血管事件等,被称为是“传统中医药对现代医学的挑战”,为“冠心病高危患者点燃了希望之灯”^[11,12]。该药的另一项循证医学实验研究结果也表明,可显著改善急性心肌梗死患者在大血管支架术后微血管阻塞的状况。

3 中医药防治动脉硬化性疾病的优势源于坚持中医特色和多学科交叉

以上所列仅是众多中医药防治动脉硬化性疾病成果中的代表,科研的投入产出比优势明显。作为我国特有的中医药已有几千年的悠久历史,为华夏儿女的健康做出了重大贡献,在漫长的实践中积累了丰富的经验,形成了独特的理论体系,特点鲜明,强调理论与临床、中医与中药相结合和以人为本、辨证施治的原则。我们将中医理论的特征归纳为八个

字,即“整体、动态、调节、平衡。”“整体和动态”是中医对人体和疾病发生、发展的基本认识,强调天人合一的整体观,即人与自然、社会、精神的和谐统一,特别注重相互关系;认为疾病的发生、发展具有很强的时空动态特征,强调病因病机随个体所处时间、空间、环境和状态的不同而有差异。“调节与平衡”是中医防治疾病的手段和目标。中医治病不主要针对病原,而是依据对个体状态的辨证,从养生、治未病、既病防变角度,用相应的配伍方剂对体质、脏腑功能、阴阳气血等的失衡实行远比多靶点复杂的整体调节,也就是对关系进行协调。调节的目标是平衡,追求具有时空动态特征的整体阴阳平衡,实现阴阳秘、阴阳和合,达到正气存内、邪不可干、精神乃治的目标。因此,中医的属性从认识论出发可以认为是整体医学,从方法论出发则为调节医学,从目标出发是平衡医学。由于复杂性慢性疾病多涉及机体多个代谢途径和环节,因此,在中医理论指导下的中药复方就是以实现整体调节效应为目标。虽然至今尚不能有效破解复方中药的确切效应分子,但我们可以借用组学的方式给予中药复方以“整体(调节)效应分子组”的概念。然而为了破解方剂中的全部效应分子,就必需采用一切现代先进科技手段,进行“方剂整体效应分子组学”的研究,这将是一条极其艰巨而漫长的道路^[13]。

中医药现代化之路必须采用多学科交叉。多学科交叉是中医药研究取得重大成果的关键和成功的经验,国内外许多著名高校及科研院所也都积极参与其中并发挥了重要的作用。从基因组、转录组到蛋白质组,再到代谢物组学和生物信息以及应用数学的一切研究方法和技术,在中医药基础和应用研究中已被广泛吸收和使用。在中央有关部委的大力支持下,国家近年对中医药基础和应用研究的投入得到迅速增长,一些骨干单位已经装备了几乎所有当代最先进的仪器设备,现在的问题主要是人才不足。

作为我国文化遗产的宝贵财富,中医药必将为人类健康做出自己最大的贡献。著名科学家钱学森早在 1988 年出版的《论人体科学》一书中就明确提出^[14]，“21 世纪医学发展的方向是中医”，“医学的途径在于中医现代化”，中医现代化是“用中医来化西医”，“我们要搞的中医现代化是中医的未来化，也就是 21 世纪我们要实现的一次科学革命，是地地道道的尖端科学”。现在故人已去，他在 20 多年前的预言必将会实现，任重而道远。然而，转化医学的兴起为中医药现代化(包括中医药语言的现代化)

创造了良好的机遇,希望中医、西医学界的同仁消除隔阂,携起手来,为实现新的目标共同努力。

[参考文献]

- [1] 宋剑南,刘东远,牛晓红,等. 高脂血症与中医痰浊关系的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1995, 1(1): 49-51.
- [2] 雷燕,王永炎,黄启福. 络病理论探微[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(2): 18-23.
- [3] 吴以岭. 络病学[M]. 中国科学技术出版社, 2004; 93.
- [4] 张虹江,马庚申,闫希军. 复方丹参滴丸 FDA III期临床试验今年启动[N]. 人民网,天津视窗,2011-3-14.
- [5] 商洪才. 参芪益气滴丸对心肌梗死二级预防的临床试验研究通过专家组验收[J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 266.
- [6] 寇文谔. 血脂康基础与临床研究综述[J]. 中华内科杂志, 1998, 37: 364-367.
- [7] 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: 109-115.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 309-409.

- [9] 血脂康胶囊临床应用中国专家共识组. 血脂康胶囊临床应用中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(2): 171-174.
- [10] The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. Eur Heart J, 2011, 32: 1 769-818 .
- [11] Zhang L, Liu Y, Lu XT, et al. Chinese herbal 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: H2 004-014.
- [12] Karalliedde LD. and. Kappagoda CT. The challenge of traditional Chinese medicines for allopathic practitioners [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297: H1 967-969.
- [13] 宋剑南. 辨证论治的整体调节与中药整体效应分子组[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8: 54-56.
- [14] 钱学森. 论人体科学[M]. 人民军医出版社, 1988; 305-306.

(此文编辑 李小玲)

· 书 讯 ·

[文章编号] 1007-3949(2012)20-03-0196-01

唐朝克教授主编的《ATP结合盒转运体基础与临床》一书出版发行

由南华大学心血管疾病研究所唐朝克教授和姜志胜教授共同主编的《ATP结合盒转运体基础与临床》一书已由科学出版社出版,并向全国公开发行。该书内容涵盖ATP结合盒转运体(ABC)的结构、功能、表达调控、底物结合特点及其与疾病的关系等方面,系统阐述了ABC转运体的基本理论及其在疾病预防和治疗中的应用进展,并全面介绍了生物体ABC转运体的研究成果和发展方向。该书部分章节还介绍了南华大学动脉粥样硬化科研团队在此领域所取得的原创性成果。该书条理清晰,并配有大量插图以帮助理解,内容上兼顾基础与临床,同时介绍相关研究方法,为相关科研、临床人员全面认识ABC转运体和与其相关的临床疾病提供重要的参考,具有很强的实用价值。