

综 述

关于活血化瘀药研究途径的概况*

中国医学科学院药物研究所 徐 理 纳

七十年代国内在活血化瘀药药理研究方面取得了显著的进展⁽¹⁾,这与探索到一些有效的研究途径有关。这些研究途径是在长期中药研究的实践中摸索出来的,和过去的中药研究比较,具有一些特点。以下就近十年来活血化瘀药的研究途径作一概述。

一、结合中医“血瘀”证, 相对固定方药, 验证疗效, 开展临床药理研究:

结合中医理论进行中药研究是七十年代活血化瘀药药理研究最显著的一个特点, 它推动了临床药理研究的开展。

根据国内临床实践, 活血化瘀药对冠心病心绞痛、急性心肌梗塞、急性脑血栓、血栓闭塞性脉管炎、宫外孕、硬皮病、烧伤瘢痕和角膜瘢痕等疾病, 都有比较好的疗效。这些疾病, 中医认为都存在“血瘀”证。国内各地区结合了上述不同疾病共同存在的“血瘀”证, 进行了活血化瘀药的临床药理研究。

北京地区在观察到冠心病Ⅱ号方(丹参、川芎、红花、赤芍和降香)和川芎嗪对冠心病心绞痛和急性脑血栓有效^(2~7)的同时, 进行了临床药理研究。冠心病患者服药后血小板聚集性明显下降⁽⁸⁾, 聚集的血小板发生解聚⁽⁹⁾, 冠脉循环指数增加⁽¹⁰⁾, 甲皱微循环中缓慢的血流增快, 血细胞聚集减轻⁽¹¹⁾, 血清 β -脂蛋白降低⁽⁸⁾等。上海地区对冠心病心绞痛、心肌梗塞的研究表明, 复方丹参(丹参、降香)注射剂⁽¹²⁾、丹参⁽¹³⁾及丹参酮Ⅱ-A 磺酸钠⁽¹⁴⁾对冠心病有效。并发现这类病人经丹参治疗后, 血循环改善, 冠脉流量指数增加, 红细胞压积下降, 血液粘度降低, 血细胞电泳速度加快, 微循环改善^(15~17)。山西医学院应用活血化瘀药宫外孕方(Ⅰ号方由赤芍、丹参和桃仁组成; Ⅱ号方加三棱和莪术)治疗少腹血瘀实证——宫外孕获得成功⁽¹⁸⁾。据报道⁽¹⁸⁾, 包块型患者服宫外孕Ⅱ号方后血浆纤维蛋白溶解活性和胶原酶活性明显增加, 这对腹腔血肿包块的吸收是有益的。我院血液学研究所对结缔组织疾病进行活血化瘀药的研究, 证明活血化瘀方通脉灵对硬皮病⁽¹⁹⁾、烧伤瘢痕⁽²¹⁾、角膜瘢痕^(22~23)和食道瘢痕

狭窄⁽²⁴⁾都有疗效。硬皮病患者治疗后甲皱微循环改善、皮肤结缔组织病变趋向正常化, 对肾上腺皮质功能也有影响⁽²⁰⁾。烧伤瘢痕治疗前后皮肤活组织观察的超微结构改变说明, 通脉灵的主要作用为抑制亢进的胶原合成代谢, 对胶原的分解可能也有抑制作用⁽²⁵⁾。我所与湖北医学院协作对当归进行了研究。当归对血栓闭塞性脉管炎和急性脑血栓都有一定疗效^(26、27), 患者的肢体血流图明显改善⁽²⁸⁾。

通过上述科研实践, 对中药研究中长期存在的某些不同看法, 开始有了比较统一的认识。例如研究复方和研究单味药的关系问题, 研究中药复方符合中医用药特点, 对继承发扬祖国医药学非常重要; 研究单味药或有效成分也是可取的, 对复方的研究也有裨益。综合研究和分析研究相结合是相辅相成, 互相促进的。又如辨证施治和相对固定方药有无矛盾问题, 辨证施治是中医诊治疾病的原则; 相对固定方药是验证疗效, 进行临床研究的一种有效方法, 它与辨证施治并不矛盾, 因为这些相对固定的方药是根据中医理论, 在辨证的基础上选定的。但是, 在过去某些临床研究工作中, 缺少周密的科研设计、可靠的客观指标和严格的对照, 因此说服力不够大, 科学性不够强, 重复性不够好, 有待今后进一步提高。

二、多学科协作, 复制“血瘀”模型, 寻找药物有效成分, 采用新技术方法, 阐述药物作用机理:

多学科协作进行研究也是七十年代活血化瘀药研究的特点之一。药理、生理、生化、植化、病理、微生物、免疫、生物物理、分子生物和临床医学等学科间相互协作和渗透, 对复制“血瘀”模型、寻找药物有效成分、采用新技术方法以及从分子生物学水平阐述药物作用机理等有密切的关系。

1. 复制“血瘀”模型, 观察药物作用: 国内不少学者设想“血瘀”与血液循环障碍(尤其是微循环障碍)、局部缺血、血栓或血块形成、动脉粥样斑块形成等有

* 本文为1980年6月在中国药学会“中药理论研究方法讨论会”上的发言稿

关。因此,“血瘀”模型的建立和采用主要有以下几种。

(1) 实验性微循环障碍:以高分子葡聚糖引起家兔球结膜微循环血流缓慢、红细胞聚集时,丹参有改善作用⁽²⁰⁾,通脉灵对小鼠颊囊微血管似有调节作用⁽¹¹⁾;(2) 实验性心肌梗塞:结扎犬冠状动脉复制心肌梗塞,丹参及冠心Ⅱ号有缩小梗塞范围、促进心肌修复的作用^(80,81);(3) 实验性血栓形成:冠心Ⅱ号对大鼠血液外血栓形成有抑制作用⁽⁸²⁾,当归及其成分阿魏酸钠明显抑制大鼠颈总动脉-颈外静脉旁路血栓的形成⁽⁸⁸⁾;(4) 实验性腹腔血凝块:以家兔自身血凝块植入其腹腔,模拟宫外孕出血后腹腔的血凝包块,宫外孕Ⅱ号方有促进血凝块吸收的作用⁽⁸⁴⁾;(5) 实验性动脉粥样硬化:以高脂饮食喂家兔形成动脉粥样硬化,据报道,郁金有减轻家兔动脉斑块形成的作用⁽⁸⁵⁾,冠心Ⅱ号方的作用不明显⁽⁸⁶⁾。

以上在“血瘀”模型的建立和药物的影响方面进行了一些工作。利用前三种模型的研究说明,血瘀和血循环障碍、血栓形成,活血化瘀和改善血循环、防止血栓形成有密切关系。这些实验都为注射给药的急性实验,能部分说明临床应用活血化瘀药注射剂的疗效。鉴于某些“血瘀”证属慢性疾病,长期口服始取得疗效,因此今后若能复制更符合临床的“血瘀”模型,观察口服药物的长期疗效则较理想。模拟宫外孕的实验性腹腔血凝块实验能部分验证药物的疗效。至于有关实验性动脉粥样硬化的研究资料较少,作为“血瘀”模型尚不成熟。

2. 寻找药物有效成分:药物有效成分的寻找对药物质量的控制、新药的发现和作用机理的进一步研究等都很重要。经研究,丹参酮Ⅱ-A为丹参的有效成分之一⁽⁸⁷⁾,川芎嗪为川芎的一种活性成分⁽⁸⁸⁾,阿魏酸是当归和川芎的有效成分^(89,90)。

3. 采用新技术方法:同位素示踪法、电子显微镜、放射免疫测定法等已应用于活血化瘀药研究的一些领域。例如在研究药物对冠脉循环的影响时,应用同位素方法测定冠心病患者的冠脉循环指数^(10,15);用同位素⁸⁶Kr测定动物心肌的营养性血流量⁽⁴¹⁾。在研究药物对实验性心肌梗塞的影响时,电子显微镜发现,给狗注射复方丹参后心肌组织内的吞噬细胞比较活跃,该药并能在狗实验性心肌梗塞修复过程中促进心肌的再生能力⁽²⁰⁾。在研究药物对血小板功能的影响时,有用电子显微镜观察患者周围血液中血小板的形态和聚集;有用扫描电镜观察血小板中颗粒的释放;也有用同位素法研究血小板内5-羟色胺的释放^(9,11,48)等。超微结构观察对活血化瘀药治疗结缔组织疾病的疗效判

断、作用分析提供了很有价值的资料。如烧伤瘢痕皮肤的超微结构观察,给药前瘢痕组织中纤维母细胞的粗糙型内质网高度发达扩张,治疗后形态趋向成熟化,说明药物能抑制亢进的胶原合成代谢⁽²⁶⁾。

4. 阐述药物作用机理:活血化瘀药有抗凝和扩张血管作用。经分析其作用机理,丹参的抗凝作用系影响血液凝固的第三阶段⁽⁴⁴⁾;当归的扩张外周血管作用可能是通过胆碱能受体和组织胺受体⁽⁴⁵⁾;宫外孕方可能通过肾上腺素能 β -受体和胆碱能受体的兴奋而扩张血管⁽⁸⁶⁾;通脉灵能抑制胶原的合成代谢,给药后动物肉芽肿内胶原总量降低,但对胶原聚合度无直接作用,可能作用于比聚合过程更前的阶段⁽²⁵⁾。

活血化瘀药的药理研究从器官、细胞水平开始进入分子水平,主要的工作为对环核苷酸代谢和对前列腺素代谢的影响。环腺苷酸(cAMP)和环鸟苷酸(cGMP)普遍存在于机体细胞内,调节细胞的生理功能,两者相互制约和依存。血小板内cAMP是调节血小板聚集功能的一个重要物质,血小板内cAMP增高能抑制血小板聚集。冠心Ⅱ号方在抑制血小板聚集的浓度时,能明显增加血小板内cAMP含量⁽⁴⁶⁾。冠心Ⅱ号方对磷酸二酯酶(PDE)有明显抑制作用⁽⁴⁷⁾。我们最近的研究初步说明,阿魏酸钠使血小板内cAMP含量显著升高,对PDE亦有抑制作用。复方丹参注射液亦能增高血小板内cAMP含量⁽⁴⁸⁾。血小板的聚集功能与血小板及血管壁内前列腺素的合成代谢有密切关系。血小板生成的血小板凝集素 A_2 (Thromboxane A_2 , TXA_2)是个强烈的小血小板聚集促进剂,并有收缩血管作用。血管壁生成的前列腺素(Prostacyclin, PGI_2)则与 TXA_2 的作用相反,具有抑制血小板聚集和舒张血管作用。 TXA_2 和 PGI_2 调节着血小板的功能和血栓的形成过程。川芎嗪对 TXA_2 样物质的活性和生物合成过程均有抑制作用⁽⁴⁹⁾。当归、阿魏酸钠在抑制大鼠血小板聚集的效力和阿司匹林相当时,对动脉壁 PGI_2 样物质的生成没有明显影响,而阿司匹林则能显著抑制 PGI_2 的产生⁽⁵⁰⁾。

通过多学科的协作、“血瘀”模型的复制、药物有效成分的寻找、新技术方法的采用和药物作用机理的阐述,为活血化瘀药治疗疾病提供了部分科学依据。对于混浊的中药粗提物中是否存在活性物质有了比较一致的认识。通过实践也认识到中药研究问题复杂,难度较大。首先是药物制剂的稳定性问题,这和中药的产地、品种、采收季节和制备方法等密切相关。其次,在药理实验中粗制剂腹腔注射往往出现假阳性,体外实验结果常常受药物pH、无机盐等非特异性物质

的干扰;有的药物剂量过大,其所产生的作用很难解释在人体的痊愈原理。再说从分子水平探讨作用机理,用粗制剂进行研究较困难,这就要求进一步与植物化学工作者协作,寻找出一些活性较强的活血化瘀药有效成分。至于如何进行复方的研究,还需努力去探索。

三、进行药物对比研究,探索活血化瘀药的作用特点:

进行药物对比研究的目的是探索活血化瘀药是否具有特点和具有什么特点。不同类型或单一活血化瘀药有什么特点?活血化瘀药区别于其它中药的特点是什么?活血化瘀药与作用类似的西药相比有无特点?如果我们能找出活血化瘀药区别于西药的某些特点,则能取长补短,体现中西医结合的优越性。

1. 不同活血化瘀药的对比研究:这方面的研究资料较少。我们在动物实验中比较了不同类型活血化瘀药的作用,初步发现,破血类药在直接扩张外周血管方面比活血药强,化瘀止痛类药的镇痛作用较强⁽⁵¹⁾。

2. 活血化瘀药和其它中药的对比研究:有人在复方丹参中比较活血药丹参和行气药降香治疗冠心病的疗效,认为丹参在复方中起主要作用⁽¹⁶⁾。在动物实验中,降香扩张血管、对抗心肌缺血作用亦不如活血药明显^(41,52)。北京中医学院发现,活血小复方(丹参、赤芍和郁金)增强冠心病患者血浆的纤溶活性;益气小复方(党参、黄芪和黄精)作用则相反,有降低纤溶活性的趋势⁽⁵³⁾。看来,活血药增强纤溶活性可能是区别于益气药的一个特点。

3. 活血化瘀药和西药的对比研究:北京制药工业研究所在观察川芎嗪对脑血栓的疗效时与菸酸作对比⁽⁷⁾;上海华山医院研究丹参对缺血性中风疗效时,与过去用碳酸氢钠、星状神经节封闭等治疗措施的疗效相比较⁽⁵⁴⁾。我们认为,进行药理实验研究时最好能选择一种西药作对比研究。例如研究活血化瘀药对血流量影响时用罂粟碱;抗心肌缺血、抗缺氧作用时用硝酸甘油和心得安;观察对血小板聚集功能影响时用阿司匹林^(50,52,55,56)。总的看来,药物对比研究工作开展得较少。临床的对比研究非常重要,有些疾病辨证为“血瘀”证,过去没有有效药物,经活血化瘀药治疗后却有一定疗效,如果抓住这种难治的“血瘀”证的疗效,与西药进行对比研究,并阐明什么物质在起作用,起什么作用和如何起作用,则不仅增添了对这种难治疾病的药物治疗手段,而且有可能丰富现代医学对这种疾病的认识,出现新的理论。

以上综述了七十年代国内活血化瘀药研究途径的几个特点。通过实践,在中医治则研究方面取得了一点经验,部分地阐明了“活血化瘀”药的科学根据。应当指出,总结或肯定这些途径并不意味着否定其它途径,应该鼓励百家争鸣,提倡广开思路,从多种途径、多种方法来进行探索。只有这样,才能真正把活血化瘀药的研究提高到一个新的水平,为中西医结合做出贡献。

参 考 文 献

- (1) 徐理纳:药理学进展。136页,人民卫生出版社,1979。
- (2) 北京地区防治冠心病协作组:新医药学杂志(1):29,1972。
- (3) 中国医学科学院阜外医院等:心脏血管疾病2(4):253,1974。
- (4) 中国医学科学院阜外医院等:心脏血管疾病6(1):22,1978。
- (5) 中医研究院西苑医院内科心血管组:内部资料,1977。
- (6) 中医研究院西苑医院内科:新医药学杂志(1):15,1977。
- (7) 北京制药工业研究所:中华医学杂志57(8):467,1977。
- (8) 中国医学科学院首都医院基础组药理研究室等:心脏血管疾病2(4):259,1974。
- (9) 中医研究院西苑医院内科:中华内科杂志新1(2):89,1976。
- (10) 北京地区防治冠心病协作组:新医药学杂志(8):52,1978。
- (11) 中国医学科学院活血化瘀治则研究协作组:新医药学杂志(3):43,1976。
- (12) 上海市复方丹参协作组:心脏血管疾病2(1):1,1974。
- (13) 上海市丹参舒心片协作组:心脏血管疾病2(1):5,1974。
- (14) 上海丹参201临床协作组:中草药通讯(1):37,1978。
- (15) 上海第一医学院华山医院内科冠心病组:中华医学杂志56(11):689,1976。
- (16) 杨学义等:新医药学杂志(4):51,1979。
- (17) 金惠铭:中华医学杂志58(3):180,1978。
- (18) 山西医学院等:中华医学杂志55(6):408,1975。
- (19) 山西医学院第一附属医院中西医结合治疗宫外孕研究室:中华妇产科杂志(4):279,1979。
- (20) 中国医学科学院血液学研究所:医学研究通讯(5):7,1978。
- (21) 鞍钢铁西医院烧伤外科等:医学研究通讯(5):18,1978。
- (22) 于纯智等:医学研究通讯(5):22,1978。
- (23) 中国医学科学院分院等:医学研究通讯(5):27,1978。
- (24) 田汝梅:医学研究通讯(5):41,1978。
- (25) 中国医学科学院血液学研究所活血化瘀研究组:医学研究通讯(5):28,1978。
- (26) 湖北医学院附属第二医院外科当归室等:新医药学杂志(11):35,1977。
- (27) 唐万仪:神经系统疾病进展,中华医学会北京分会神经精神科学会资料,(1):43,1978。
- (28) 中国医学科学院药物研究所活血化瘀治则研究组等:新医药学杂志(11):38,1977。
- (29) 上海第一医学院病理生理教研组微循环研究组:中华内科杂志新2(4):207,1977。

- (30) 上海第一医学院中山医院等: 心脏血管疾病 4:175、178、315, 1976。
- (31) 中医研究院西苑医院药理组等: 新医药学杂志(7):57, 1978。
- (32) 北京中医学院中医系生化教研室等: 新医药学杂志(6):41, 1978。
- (33) 徐理纳等: 中国药理学报 2(1):35, 1981。
- (34) 山西医学院中西医结合治疗宫外孕研究室: 中华医学杂志(8):493, 1976。
- (35) 上海长海医院内科等: 医学情况交流(10):40, 1974。
- (36) 中国医学科学院基础医学组: 新医药学杂志(1):32, 1972。
- (37) 钱名望等: 化学学报 36:199, 1978。
- (38) 北京制药工业研究所: 中华医学杂志 57(7):420, 1977。
- (39) 林茂等: 药学报 14(9):529, 1979。
- (40) 曾广方等: 化学学报 23:246, 1957。
- (41) 曾贵云等: 心脏血管疾病 6(3):214, 1978。
- (42) 游美梅等: 内部资料, 1979。
- (43) 尹钟洙等: 药学报 15(6):321, 1980。
- (44) 王振生等: 中华医学杂志新 1(6):314, 1976。
- (45) 徐理纳等: 中华医学杂志 60(2):80, 1980。
- (46) 时其煌等: 中国医学科学院学报 2:254, 1980。
- (47) 时其煌等: 科学通报 26(3):147, 1981。
- (48) 张夏英等: 中华心血管病杂志 8(2):142, 1980。
- (49) 蔺桂芬等: 北京第二医学院学报 1(1):50, 1980。
- (50) 徐理纳等: 待发表资料。
- (51) 中国医学科学院药物研究所活血化瘀治则研究组: 新医药学杂志(2):33, 1976。
- (52) 徐理纳等: 药学报 14(8):461, 1979。
- (53) 北京中医学院东直门医院气血研究室: 新医药学杂志(4):49, 1979。
- (54) 上海第一医学院华山医院神经科: 上海医学(2):64, 1978。
- (55) 徐理纳等: 新医药学杂志(5):38, 1976。
- (56) 尹钟洙等: 新医药学杂志(12):37, 1977。

多发性神经炎 1 例 治 验

山东省昌乐县人民医院 傅元萍 赵法文

王××, 男, 47岁, 1979年12月1日初诊。半年前, 患者因泌尿系感染口服呋喃唑啉, 每次2片, (每片0.05)日3次。2天后, 双手指发麻, 吃饭时, 手指拿碗不灵活, 需双手捧持。逐渐发展到双手指如乱针刺扎样麻痛, 频发的触电样麻木掣痛至腕关节。以上症状进行性加重, 呈锥刺疼痛, 灼热麻胀, 手不能屈指握物, 与它物接触时即麻痛剧烈, 不能忍受, 日常梳理、系腰带等均需家人协助。同时, 双足趾发生同样改变, 初起双足蚁行感渐至踝关节, 行走时步履蹒跚, 脚底无根, 如同踏在蒺藜堆上一般。麻痛持续性加重, 继则足着地时痛不可忍。夜间尤重, 前半夜靠双膝跪床或蹲坐交替, 后半夜稍安睡片刻。伴头痛、纳差。其间曾多处求医, 均诊为周围神经炎。连续肌注维生素B₁、B₁₂共600余支, 服中药近20剂, 口服烟酸等, 病情非但无减轻, 且越来越重。四肢远端的对称性麻痛发展为指、趾肿胀, 极端痛苦。检查: 患者痛苦面容, 面憔悴形羸, 营养欠佳, 十指漫肿, 较正常手指约粗一倍, 不能屈曲, 指肤爆裂, 色萎黄、灰白相兼, 呈豆腐渣样剥脱。因肿胀手指间隙消失, 大小鱼际肌萎缩。脚趾肿胀苍白, 汗毛全脱。指趾甲残缺不全, 痛觉过敏, 稍一触动即呼痛不止。足背暗褐不荣, 足底肌肉萎缩。足背动脉搏动存在。舌苔薄白腻, 脉弦细。诊断: 多发性神经炎(呋喃唑啉致)。

综观临床诸症体征, 血虚风痹, 营卫不通, 经络

阻滞, 不通则痛。经云: “荣气虚则不仁, 卫气虚则不用, 荣卫俱虚, 则不仁且不用”, 故以养血活血, 调和营卫, 祛瘀生新, 通络止痛为则。处方: 桂枝10克, 白芍30克, 熟地10克, 赤芍10克, 当归10克, 川芎9克, 丹参30克, 制乳没各12克, 苡米60克, 忍冬藤20克, 路路通12克, 威灵仙20克, 伸筋草10克, 丝瓜络10克, 甘草6克。并停一切其它药物。

3剂后来诊, 麻痛略见减轻, 自觉身体较前轻松。10剂后麻痛大减, 夜已能眠, 肿胀的指、趾明显好转, 腐败的表皮组织脱退, 露出鲜红的肉芽, 并能自己骑自行车5里地前来复诊。痛觉过敏已罢。遵上方意处方, 当归12克, 川芎10克, 生地10克, 白芍15克, 丹参30克, 鸡血藤30克, 苡米60克, 怀牛膝15克, 地龙9克, 僵蚕粉9克(冲), 木瓜9克, 忍冬藤30克, 丝瓜络10克, 制乳没各12克, 生甘草6克。守原方略加减小二, 先后共服中药160余剂, 诸症悉除, 指、趾恢复正常, 已参加生产劳动。

按: 多发性神经炎是呋喃类药物的严重副作用。服药过量或虽不过量, 而对本药敏感的病人用后, 可出现神经系统和消化系统症状。本例患者只服12片, 共0.6克, 就发生感觉障碍和远端肢体营养障碍。祖国医学认为: 营卫之气不调, 瘀血、湿浊阻滞经络, 血虚不荣四末, 则诸症发生。选调和营卫之桂枝汤, 养血活血之四物汤, 加通络祛风之品, 坚持服用而收功。