

- [16] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 89-90.
- [17] 戴小华, 周宜轩, 顾健霞. 等. 益气活血法治疗慢性心力衰竭临床分析—附 90 例临床资料[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(Z1): 589-591.
- [18] 杨建波, 韩玲, 陈继红, 等. 通瘀化痰法治疗慢性心力衰竭的临床观察[C]// 世界中医药学会联合会心血管病专业委员会第五届国际学术大会论文汇编. 北京: 中医药学会联合会, 2011: 148-151.
- [19] 王艳霞. 强心汤治疗慢性心功能不全的临床研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [20] 王扬, 杜立建, 陈希芬. 益气活血汤对慢性充血性心力衰竭患者抗炎细胞因子及心功能的影响[J]. 河北中医, 2009, 31(9): 1292-1294.
- [21] 王敏, 徐新利, 王晓峰. 益气养血、通瘀化痰法对慢性心衰大鼠心室重构和血清基质金属蛋白酶-9的影响[J]. 新疆中医药, 2012, 30(6): 12-15.
- [22] 李晓. 益气化痰活血法治疗老年舒张性心力衰竭的辨治体会[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(5): 89-90.

(责任编辑: 马力)

中医药治疗脑出血研究近况

吴迪

天津市环湖医院中医科, 天津 300060

[关键词] 脑出血 (ICH); 中医疗法; 综述

[中图分类号] R743.34 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 05-0214-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.05.082

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)指原发性非外伤性脑实质内出血, 是脑血管病中发病急、病情重、病死率高、致残率高的疾病。近年来, 随着人们生活方式、饮食结构的改变及社会老龄化等因素影响, ICH 发病率呈上升趋势。ICH 急性期及时有效地治疗对于减少死亡率, 降低致残率, 提高生活质量尤为重要。现代医学治疗主要有脱水降颅压、保护脑细胞、血肿清除术、防治并发症等治疗。中医药治疗 ICH 有丰富的手段和较好的发展前景, 综述如下。

1 单味中药

张德纲等^[1]研究表明脑出血后血肿周围存在大量蛋白酶激活受体-1(PAR-1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达上调, 神经细胞凋亡明显增多; 中药三七能够明显降低 PAR-1 表达, 增加 HIF-1 α 表达上调, 减少血肿周围细胞凋亡, 从而起到神经元保护作用。陈晓锋等^[2]研究证实 ICH 后立刻给予三七治疗会加重脑水肿, 其他时间点给药均能够促进血肿吸收, 明显抑制脑水肿的发生、发展, 显著缩短水肿带的消失时间, 上调血肿周围缺血半暗带脑组织 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)蛋白表达, 减轻神经细胞损伤, 并以第 3 天后给药组

作用尤为明显。故不主张 ICH 后立即给予三七治疗, 其最佳应用时间为出血后第 3 天, 对 ICH 后脑损伤具有保护作用。方永军等^[3]研究表明生大黄粉可显著降低高血压脑出血术后患者血清补体 C3、C4 及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)含量, 减轻脑水肿, 提高斯堪的纳维亚卒中量表(SSS)评分, 改善患者神经功能。卢金凤等^[4]研究结果表明, 栀子总环烯醚萜苷增加脑出血周围血肿组织中内皮屏障抗原(EBA)免疫阳性反应和抑制血管内皮整合素 $\alpha V \beta 3$ 早期上调表达, 降低促血管生成素-1(Ang-1)和血栓调解蛋白(TM)浓度, 维护内皮稳定, 促进修复, 减轻血脑屏障(BBB)通透性, 减少脑水肿。

2 方剂研究

吴季等^[5]实验表明益气活血法能促进 ICH 大鼠血肿周围新生血管整合素 $\alpha 5$ 亚基表达, 通过调节 ICH 后的新生血管的结构, 影响微血管系统重建, 达到修复损伤组织的目的。孙皓等^[6]实验也表明补阳还五汤可抑制 ICH 大鼠脑组织水通道蛋白 4(AQP4)的表达, 减轻脑水肿, 有助于神经功能恢复。过伟峰等^[7]在西医内科常规治疗基础上, 加用凉血通瘀中药治疗 ICH 急性期 168 例。方药组成: 熟大黄、牡丹皮、石菖蒲各 10 g,

[收稿日期] 2013-11-24

[作者简介] 吴迪 (1970-), 男, 副主任医师, 主要从事中医脑病临床、科研、教学工作。

水牛角(先煎)30 g, 生地黄 20 g, 赤芍 15 g。21 天为 1 疗程。总有效率治疗组 88.0%, 优于对照组 77.5%。在促进血肿吸收及减轻脑水肿程度方面, 2 组疗效相当; 但在改善预后方面, 治疗组明显优于对照组。姬琳等^[9]采用抵当丸以破血逐瘀治疗 ICH 30 例。在 ICH 患者发病 24 h 开始服用抵当丸(每丸重 4 g, 每丸含生水蛭 0.6 g, 桃仁、大黄各 0.9 g, 虻虫 0.3 g), 每次 5 丸, 每天 2 次(吞咽困难者予鼻饲)。治疗组能显著改善 ICH 后血肿周围组织血流灌注, 对神经功能及中医临床证候的改善有促进作用。汤尔峰等^[9]认为高血压脑出血急性期以气血上逆、血蓄于脑的标实为主, 应用抵当汤活血化瘀清脑窍之瘀血、泻下通腑降上逆之气机。实验结果显示, 抵当汤能上调大鼠脑组织 HIF-1 α 表达, 改善脑细胞缺血缺氧, 保护脑组织。临床常用剂量的抵当汤(水蛭、大黄各 15 g, 虻虫 2 g, 桃仁 10 g)作用尤为明显, 而增加剂量(临床常用剂量的 2 倍, 4 倍)则未能取得更好的结果。任吉祥等^[10-11]实验表明破血化瘀、填精补髓方剂(水蛭 8 g, 生大黄、三七、龟板胶各 10 g, 生蒲黄、石菖蒲各 15 g, 虻虫 5 g, 瓜蒌 20 g)能上调 ICH 血肿周围损伤组织中神经生长因子(NGF)蛋白表达; 上调 ICH 血肿周围损伤组织中脑源性神经营养因子(BDNF)及受体酪氨酸激酶 B(TrkB)蛋白表达, 从而改善 ICH 大鼠神经功能缺损的症状。杨云芳等^[12]以蛭龙活血通瘀胶囊(其组方为黄芪、水蛭、地龙、大血藤、桂枝等)治疗 ICH。发现蛭龙活血通瘀胶囊能明显促进 HIF-1 α 表达, 抑制细胞凋亡, 对 ICH 大鼠有明显的脑保护作用, 且存在一定量效关系。杨之源等^[13]观察通脉丹胶囊(由丹参、川芎、当归、白花蛇、延胡索、白芷、羌活、救必应、黄芪、玉竹等组成, 每次 4 粒, 每天 3 次)治疗 ICH 恢复期患者 42 例。治疗 1 月后能有效地改善患者神经功能缺损, 提高其生活质量。吴渝宪等^[14]研究表明养血清脑颗粒的清热化瘀、熄风止痛、活血通络的药理作用对小容量 ICH(≤ 30 mL)患者恢复期治疗有效。李翎等^[15]实验表明醒神喷鼻液(由石菖蒲、猪牙皂和冰片等组成的纯中药制剂)能明显降低 ICH 大鼠的神经症状评分, 并呈一定量效关系。认为醒神喷鼻液可能通过钙拮抗作用和细胞凋亡机制抑制 ICH 时脑组织的钙离子超载、保持线粒体膜电位的稳定, 减轻脑损害。陶文强等^[16]运用安脑平冲片(由生龙骨、生牡蛎、怀牛膝、黑栀子、黄芩、钩藤、青木香、泽泻、大黄、蝉蜕、柴胡、甘草组成)治疗脑出血伴顽固性呃逆取得较满意的疗效。

3 中药注射液治疗

张青等^[17]实验表明醒脑静合生脉注射液能够有效抑制大鼠 ICH 后 AQP4 蛋白的表达($P < 0.05$), 减轻脑水肿, 对 ICH 后脑组织发挥保护作用。刘海洋等^[18-19]研究表明丹参注射液对抑制大鼠 ICH 灶周围神经元的凋亡具有较好的作用; 黄芪联合丹参注射液对大鼠 ICH 半暗带区神经元凋亡具有较好的抑制作用。肖召安等^[20]观察血塞通注射液联合奥拉西坦治疗原发性 ICH 60 例。治疗组有效率 76.7%, 优于对照组 53.3% ($P < 0.05$); 治疗组神经功能缺损程度评分显著优于对照组($P <$

0.05)。胡嘉航等^[21]研究灯盏花素注射液对大鼠出血性脑损伤的保护作用。结果治疗组大鼠神经功能评分明显增加($P < 0.05$); 脑细胞的凋亡率明显减低($P < 0.05$); 出血灶周围炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)明显减少($P < 0.05$), 表明灯盏花素注射液有能保护神经元, 促进神经功能恢复的作用。

4 针灸治疗

张国威等^[22]研究表明“百会”透“曲鬓”头针疗法可能在 ICH 急性期通过促进内源性胶质源性神经营养因子(GDNF)表达、早期抑制血管内皮生长因子(VEGF)的表达并后期促进 VEGF 的表达等途径发挥神经重塑作用。该方法可能在 ICH 急性期具有良性的双向调节作用, 疗效优于茴拉西坦。王凡等^[23]研究表明头穴透刺法对改善急性 ICH 局部脑组织血流动力学改变具有显著的即刻效应, 这可能是针刺对 ICH 即刻效应产生的机制之一。袁萍等^[24]治疗 ICH 急性期患者 60 例, 随机分为西药组与头穴组, 每组 30 例。西药组予常规降颅压、降血压治疗; 头穴组在西药组治疗基础上加用头穴透刺治疗。治疗 14 天后头 CT 显示头穴组血肿吸收率为 80.0%, 优于西药组的 56.7% ($P < 0.05$)。

5 证候研究及疗效评价体系研究

王冠等^[25]观察 46 例处于亚低温治疗稳态期脑出血患者的中医证候发现, 脑出血发病初期患者证候要素以风、火二证为主, 痰、瘀、阴虚证居其次, 反映出血性中风中脏腑的始发态多见风火相煽之证的特点; 当患者处于亚低温治疗稳态期, 其证候以痰、瘀、气虚证为主要证候, 风、火、阴虚三证被亚低温状态所抑制而极少见。研究通过对亚低温状态下的脑出血患者的中医证型进行初步分析, 为应用中医药防控亚低温治疗对机体的产生的不利因素提供了前期准备。李国春等^[26]研究多水平结构方程模型在脑出血中医热证量表信度和效度测量中的应用。结果表明纵向研究的时间序列证候量表测评数据拟合多水平的结构方程模型更能充分利用数据信息, 更符合专业解释, 为热证中医测量量表的修订提供了依据。

6 评价及展望

综上所述, 脑出血后患者的机体和脑组织会发生一系列病理生理学改变, 包括: 血肿占位、脑血流量下降、水肿、颅内压升高、炎症反应、自由基损伤、出血灶周围神经元凋亡以及血液成分释放导致 ICH 之后的继发性损害等, 是影响预后的重要因素。因此如何有效促进 ICH 后神经功能修复已成为医学领域的研究热点。

中医学认为出血性脑卒中的病理机制是脏腑功能失调, 气血逆乱, 导致脑脉受损, 血溢脉外。而离经之血形成瘀血, 瘀血不去、阻碍新血生化之机。近年来学者对中医药治疗 ICH 作了大量研究, 治则有益气活血、活血化瘀、破血化(逐)瘀、祛风通络、活血通络、清热化瘀、凉血通瘀、醒脑开窍等; 治疗方式有中成药、中药汤剂、中药注射液及针刺、喷鼻法等; 研究范围涉及治则、治法、证候及疗效评价体系等。实验表明

中医、针灸能有效改善 ICH 后半暗带血流,抑制半暗带区的神经细胞凋亡,促进神经功能恢复。选择适当的时间窗应用活血化瘀中药和针刺治疗 ICH 是安全的、有效的,能降低 ICH 的致残率和死亡率,提高患者的生存质量。

目前中医药治疗 ICH 尚存在以下问题:辨证论治或分期论治尚缺乏规范的路径;对 ICH 血瘀、水肿的病理机制研究较多,对痰火、热毒、气虚、阴虚的病理机制研究较少;中医治疗 ICH 的疗效评价体系还有待完善,确实体现中医药治疗 ICH 的优势所在。有些临床科研设计尚不够严谨,样本量偏小,长期随访较少。目前临床上对应用活血化瘀中药和针刺治疗 ICH 急性期还存在争议,尚需要大量循证医学证据进一步证实。今后应优化科研方案,设立大样本随机对照研究,规范活血化瘀通络治疗的适应证和治疗的时间窗。

[参考文献]

- [1] 张德绸,白雪,李小林.脑出血 PAR-1、HIF-1 α 与细胞凋亡关系及中药三七的影响[J].时珍国医国药,2013,24(4):871-873.
- [2] 陈晓锋,宋孝光.急性期脑出血大鼠不同时间内给予三七治疗的作用对比研究[J].时珍国医国药,2012,23(3):586-588.
- [3] 方永军,张毅,柯尊华,等.生大黄粉对脑出血术后患者血清补体 C3、C4 及 hs-CRP 的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(2):168-171.
- [4] 卢金凤,向靓,黄薇,等.栀子总环烯醚萜苷对脑出血大鼠内皮屏障的影响[J].中药药理与临床,2012,28(3):48-51.
- [5] 吴季,张海男,唐涛,等.益气活血法对脑出血大鼠血肿周围新生血管内皮整合素 $\alpha 5$ 亚基表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(11):4933-4935.
- [6] 孙皓,郭富强,王多姿,等.中药补阳还五汤对脑出血大鼠脑组织水通道蛋白 4 表达的影响[J].临床神经病学杂志,2012,25(2):115-118.
- [7] 过伟峰,张兰坤,吴勉华,等.凉血通瘀中药治疗脑出血急性期 168 例疗效观察[J].北京中医药大学学报,2012,35(9):603-606.
- [8] 姬琳,王兴臣,戴宏伟,等.抵当丸联合西药对脑出血后血肿周围组织血流灌注的影响[J].中医杂志,2012,53(17):1468-1474.
- [9] 汤尔峰,吴颢昕,姜惟.抵当汤对高血压脑出血模型大鼠低氧诱导因子 -1 α 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(1):230-233.
- [10] 任吉祥,任洪亮,林雪,等.破血化瘀、填精补髓法对脑出血大鼠血肿周围组织神经生长因子表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(8):3255-3257.
- [11] 任吉祥,林雪,任洪亮,等.破血化瘀,填精补髓法对实验性脑出血大鼠血肿周围组织脑源性神经生长因子及 TrkB 蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(9):3719-3721.
- [12] 杨云芳,白雪,江云东,等.蛭龙活血通瘀胶囊对脑出血大鼠神经细胞凋亡与缺氧诱导因子 -1 α 蛋白表达的作用研究[J].时珍国医国药,2012,23(4):964-965.
- [13] 杨之源,黄云,黄平林,等.通脉丹胶囊治疗脑出血恢复期临床观察[J].新中医,2013,45(1):19-20.
- [14] 吴渝宪,刘江,伍雪英,等.养血清脑颗粒治疗小量脑出血(≤ 30 ml)的临床研究[J].中风与神经疾病杂志,2012,29(11):1038-1039.
- [15] 李翎,方永奇,邹衍衍,等.醒神喷鼻液对脑出血大鼠脑组织的钙离子浓度及线粒体膜电位的影响研究[J].时珍国医国药,2012,23(8):1959-1960.
- [16] 陶文强,周德生,胡华,等.安脑平冲片治疗脑出血伴顽固性呃逆临床观察[J].新中医,2012,44(3):11-13.
- [17] 张青,谢晓丽,王其新,等.醒脑静合生脉注射液对大鼠脑出血后脑组织内水通道蛋白表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(21):243-247.
- [18] 刘海洋,张海宇,马全瑞,等.丹参注射液对实验性大鼠脑出血灶周围神经元凋亡的影响[J].中成药,2012,34(4):731-733.
- [19] 刘海洋,孙征,王登科,等.黄芪联合丹参注射液对大鼠脑出血半暗带区神经元凋亡抑制作用的研究[J].时珍国医国药,2012,23(8):1892-1895.
- [20] 肖召安,赵东梅.血塞通注射液联合奥拉西坦治疗原发性脑出血的疗效观察[J].中国药房,2012,23(40):3782-3784.
- [21] 胡嘉航,陈海军,刘海洋,等.灯盏花素对大鼠出血性脑损伤的保护作用[J].神经解剖学杂志,2013,29(2):209-213.
- [22] 张国威,邹伟,刘芳,等.“百会”透“曲鬓”头针疗法对急性脑出血大鼠脑组织 GDNF 及 VEGF 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(9):1264-1270.
- [23] 王凡,鲍春龄,焦志华,等.急性脑出血家兔针刺即刻效应的 PWI 和 MRS 研究[J].中华中医药杂志(原中国医药学报),2012,27(4):836-840.
- [24] 袁萍,鲍春龄,东贵荣.脑出血急性期头穴透刺的安全性研究[J].中国针灸,2012,32(7):577-581.
- [25] 王冠,郭家奎,张国斌,等.亚低温治疗稳态期患者中医证候研究[J].新中医,2013,45(4):24-26.
- [26] 李国春,吴勉华,周学平,等.多水平结构方程模型在脑出血中医瘀热证量表测量中的应用[J].中国卫生统计,2012,29(3):360-362.

(责任编辑:马力)