

## 超早期运用活血化瘀法治疗急性脑出血的研究进展

罗流<sup>1</sup> 卢云<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 成都中医药大学, 四川成都 610075; <sup>2</sup> 成都中医药大学附属医院急诊科, 四川成都 610072

通信作者: 卢云, Email: luyun999@126.com

**【摘要】** 中医药治疗急性脑出血疗效显著, 活血化瘀法能有效促进血肿吸收, 抑制继发性脑水肿的形成, 加快神经组织的修复和再生, 现已广泛应用于临床; 但大部分研究报道多局限于经验总结, 尚未取得突破性进展。24 h 后使用活血化瘀类中药已被证实对急性脑出血是安全有效的, 尽早使用有利于神经功能的恢复, 降低急性脑出血后远期致死率及致残率。本文通过综述活血化瘀法在 24 h 内的应用, 旨在探究最佳用药时机, 以期缩短用药时间, 提高临床疗效, 促进临床合理用药。

**【关键词】** 急性脑出血; 活血化瘀法; 时间窗

**基金项目:** 四川省科技计划项目(2019YFS0040)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.026

### Research progress of treating acute cerebral hemorrhage by activating blood circulation and removing blood stasis method in super early stage

Luo Liu<sup>1</sup>, Lu Yun<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China; <sup>2</sup> Department of Emergency, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Lu Yun, Email: luyun999@126.com

**【Abstract】** Traditional Chinese medicine treatment of acute cerebral hemorrhage has significant efficacy. The method of activating blood circulation and removing stasis can effectively promoted the absorption of hematoma, inhibited the formation of secondary cerebral edema, accelerated the repair and regeneration of nerve tissue. It has been widely used in clinical practice. However, most of the research reports are limited to experience summary, and no breakthrough has been made. The use of traditional Chinese medicines for activating blood circulation and removing blood stasis after 24 hours has been proven to be safe and effective, and early use is beneficial to the recovery of nerve function and reduces the long-term mortality and disability rate after acute cerebral hemorrhage. This article reviews the application of the method of activating blood circulation and removing blood stasis within 24 hours, aiming to explore the best time of drug use, so as to shorten the time of drug use and improve clinical efficacy, promote rational drug use in the clinic.

**【Key words】** Acute cerebral hemorrhage; Promoting blood circulation and removing blood stasis; Time window

**Fund program:** Science and Technology Project of Sichuan Province (2019YFS0040)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.026

脑血管病是临床常见的急危重症, 具有发病急、病情重的特点, 而急性脑出血是脑血管病中最严重的一类<sup>[1]</sup>。一项荟萃分析显示, 脑出血后 1 个月内病死率高达 40%, 且致残率也接近 40%, 几十年来其病死率没有显著下降, 主要是缺乏明显、稳定、有针对性的防治方案<sup>[2]</sup>。目前西医治疗急性脑出血主要采取外科手术、内科止血、神经保护、控制颅内压等对症支持手段<sup>[3]</sup>; 但外科手术治疗风险大, 并发症多, 而内科应用止血药物并不能降低患者 90 d 病死率和肢体残障率<sup>[4]</sup>, 且神经保护药物仍处于探索阶段。目前的研究已证实使用中医药治疗脑血管病疗效显著, 其中活血化瘀法更是如此<sup>[5]</sup>。研究已证实, 活血化瘀法能有效促进血肿吸收, 抑制继发性脑水肿的形成, 加快神经组织的修复和再生<sup>[6-8]</sup>。大量研究表明, 急性脑出血 24 h 后使用活血化瘀类中药是安全有效的<sup>[9-11]</sup>。然而在急性脑出血后 6 h 给患者行脑血管造影, 尚未见到有造影剂从破裂的血管外溢; 使用同位素

标记的红细胞也未曾在血肿中发现<sup>[12]</sup>。故笔者认为急性脑出血后 24 h 应用活血化瘀法可能疗效更佳, 患者获益更多。本文从脑出血后早期继发性损伤的相关机制、活血化瘀法治疗脑出血的疗效分析、急性脑出血后超早期运用活血化瘀法的研究现状方面进行综述, 以期对脑出血的防治提供参考。

#### 1 脑出血后早期继发性损伤的相关机制

继发性脑水肿与神经组织损伤是脑出血早期脑损伤的主要原因<sup>[13]</sup>。脑出血发生后, 血肿的直接机械性压迫, 致使周围组织压力增加, 血管床内径变窄, 流量减少, 引起神经组织缺血缺氧; 同时血肿的形成、回缩及血肿周围静水压的下降, 促进继发性脑水肿的形成<sup>[14]</sup>。脑出血发生后 1 h 血浆蛋白的外渗, 可诱导氧化应激和炎症介质的释放, 致使血管壁通透性的增加, 加重组织水肿, 造成“二次打击”<sup>[15]</sup>。也有研究表明, 炎症细胞被激活后可释放多种毒性因子, 包括

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、趋化因子、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、蛋白酶、前列腺素、环氧合酶 2 及血红素氧合酶等,造成进一步的组织损伤<sup>[16-17]</sup>。同时,早期大量凝血因子酶解激活,导致凝血酶形成,诱导凝血级联反应,促使血脑屏障相关蛋白磷酸化;还可诱导血管内皮生长因子生成增多,破坏血脑屏障,加重脑水肿的形成。凝血酶也可释放一氧化氮(nitric oxide, NO)、TNF- $\alpha$ 、IL-12 及 IL-6,并激活小胶质细胞及丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),促进炎症反应,诱导继发性脑水肿形成,进而造成脑组织损伤<sup>[18]</sup>。脑出血发生 3 d 后,血肿中大量红细胞被破坏,血红蛋白及铁离子超载,可加重血肿周围水肿,并产生大量金属氧自由基,进一步破坏血脑屏障,引发脑损伤。铁离子浓度可以影响水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)的表达;AQP4 与继发性脑水肿的形成密切相关。脑出血早期的继发性损伤,补体同样也是参与其中;在血管壁通透性增加后,补体进入脑实质,通过诱导膜攻击复合物的形成,造成直接性脑损伤。Weiss 等<sup>[19]</sup>也证实了给予补体抑制剂可以减轻脑水肿,从而为临床研制新药提供了另一条途径。

## 2 活血化瘀法治疗脑出血的疗效分析

脑出血后表现为“昏”“瘫”“渴”“昏”“昏”“麻”,属于祖国医学中风病的范畴,病因多属“虚”“瘀”“痰”“火”“风”。盖因元气亏虚,气虚不能行血,因虚致瘀;或因正气不足,中焦脾胃运化失职,水停成痰;瘀血与痰浊相互交织,或郁而化火,热极生风,或五志过极,肝阳上亢,终致风火相煽,挟瘀挟痰,上犯于脑,发为脑中风。故脑中风以元气亏虚为本,瘀浊痰阻为标,治法当以活血化瘀为主,从而为临床研制新药提供了另一条途径。现代医学也已证实,脑出血患者急性期循环具有集中、黏滞、凝固、聚集等的特征<sup>[20]</sup>,而瘀血则贯穿整个过程<sup>[21]</sup>。任继学等<sup>[22]</sup>使用破血逐瘀中药治疗急性脑出血患者 222 例,结果显示,治疗组颅内血肿平均体积较对照组明显减小,血肿吸收率明显升高。28 d 后复查头颅 CT,结果显示,治疗组血肿完全吸收者远远高于对照组,充分证明破血逐瘀中药能明显促进血肿吸收。魏健强等<sup>[23]</sup>研究发现,脑血疏口服液能有效增加局部脑血容量及流量,降低平均通过时间,减轻继发性缺血性改变,有效改善缺血缺氧,促进血肿吸收;也有研究表明,破血逐瘀、填精补髓中药汤剂能上调脑出血血肿周围损伤组织中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、促进酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase B, TrkB)蛋白受体的表达,从而发挥其营养神经,改善大脑功能的作用<sup>[24]</sup>;同样沈琼等<sup>[25]</sup>通过动物研究也发现,三七总皂苷可以通过抑制炎症介质 IL-6、MMP-9 的释放,减少各种炎症细胞的扩散与浸润,从而使神经功能缺损情况得以改善;另有研究表明,补阳还五汤可减少血红蛋白复合物的生成,降低氧转运体活性,纠正丙酮酸的代谢紊乱,从而改善脑出血后神经功能缺陷<sup>[26]</sup>。由此可见,活血化瘀法可以通过多种途径、多个靶点,调节急性脑

出血患者的大脑内环境,降低其远期病死率和致残率,改善患者远期生活质量。

## 3 急性脑出血后超早期运用活血化瘀法的研究现状

中医药治疗急性脑出血疗效显著,活血化瘀药能够改善脑部微循环,拮抗血小板聚集,在一定程度上可以改善血流动力学<sup>[27]</sup>,但考虑继续出血和再出血的可能,临床应用时间各不相同。“离经之血便为瘀”,既是离经之血,或早或迟,也是瘀血,就应当以活血法去之。许亚发<sup>[28]</sup>采用多因素 Logistic 回归分析发病 24 h 内即使用活血化瘀类中药的 256 例脑出血患者的临床资料,结果显示,血肿扩大与早期是否使用活血化瘀类中药无独立相关性( $P=0.671$ ),而非血肿扩大组活血化瘀类中药使用率高于血肿扩大组,充分证明 24 h 内使用活血化瘀类中药是安全有效的。黄天福等<sup>[29]</sup>排除已形成脑疝、出血破入蛛网膜下腔或脑室、多灶性出血、脑干出血、合并严重肝肾功能不全急性脑出血患者后,对 76 例出血量 $<30$  mL 且意识较清楚或嗜睡状态的患者,发病 24 h 内给予疏血通注射液,连用 2 周,观察 7 d、14 d 血肿大小、周围水肿区域密度容积和神经功能缺损状况,结果显示,疏血通能促进急性期血肿吸收和神经功能改善,且不造成血肿扩大。王萱等<sup>[30]</sup>对发生在基底节区、脑叶、丘脑的 100 例急性脑出血患者,在发病 6 h 进行干预,结果显示,干预组总有效率为 95.0%,明显高于对照组,且无死亡及病情恶化病例,证实丹参注射液能降低细胞毒作用,改善病灶周围组织水肿;同时刘冬松等<sup>[31]</sup>也应用丹参注射液治疗发病在 6~12 h 内、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS) $\geq 9$  分的高血压脑出血患者 45 例,观察 1 周后显示,丹参注射液在脑出血后早期运用是安全有效的,能有效促进血肿吸收。此后,夏章勇等<sup>[32]</sup>对 8 个研究中心发病在 6 h 内的 76 例急性脑出血患者使用破血逐瘀中药,并探究其有效性及安全性。按照简单随机抽样方法将患者分为破血逐瘀全方组、去破血逐瘀药方组以及对照组,连续给药 10 d,观察发病 24 h 血肿扩大率。结果显示,3 组血肿扩大率差异无统计学意义( $P=0.682>0.05$ ),可以认为破血逐瘀中药是安全有效的,在抑制继发性脑水肿的同时并没有扩大血肿体积;刘若凡<sup>[33]</sup>通过大鼠模型观察活血化瘀药在不同时间窗对血肿的影响,结果证实,脑血疏口服液在发病后 6 h 给药未导致血肿扩大,且最有益,明显优于脑出血后 24 h 给药;同时也证实了脑血疏口服液可以通过调控多个靶点促进血肿吸收,改善大鼠神经功能。张子震<sup>[34]</sup>对 66 例发病 1~6 h 内且出血量在 30 mL 以下的急性脑出血患者进行西医常规治疗的同时加用活血化瘀通腑中药,结果显示,治疗组总有效率为 91.67%,对照组总有效率为 66.67%,两组疗效差异有统计学意义( $P<0.01$ );同时治疗组血肿完全吸收达 63.89%,而对照组仅为 20.00%,结果证实了活血化瘀法能有效促进血肿吸收,改善患者肢体残障功能(各研究的主要特点见表 1)。

综上所述,笔者认为脑出血发病后,在西医常规治疗基础上,6 h 即运用活血化瘀法是安全有效的,所带来的疗效可能更佳、收益可能更大。

表 1 24 h 内应用活血化瘀疗法研究的主要特征

作者	出版时间	例数 / 动物数 (例 / 只)	使用时间	药物
许亚发 <sup>[28]</sup>	2013 年	256	24 h 内	活血化瘀中药
黄天福等 <sup>[29]</sup>	2011 年	76	24 h 内	疏通注射液
王萱等 <sup>[30]</sup>	2007 年	100	6 h 后	丹参注射液
刘冬松等 <sup>[31]</sup>	2007 年	45	6 ~ 12 h	丹参注射液
夏章勇等 <sup>[32]</sup>	2016 年	76	6 h	破血逐瘀中药
刘若凡 <sup>[33]</sup>	2021 年	40	6 h	脑血疏口服液
张子震 <sup>[34]</sup>	2009 年	66	2 ~ 6 h	活血化痰通腑中药

4 现存问题与展望

中医药治疗急性脑出血疗效确切, 尽早使用有利于改善神经功能, 降低远期病死率和致残率。但有超早期运用活血化瘀法的研究, 或存在设计方案不合理, 数据处理可信度差等原因, 或观察时间短、样本量小等因素的影响, 且大多数受试者均是挑选后的病例, 组间基线均衡性不一, 结果的真实性有待进一步验证。今后的临床研究中, 在可行性安全性分析的前提下, 设计合理、大样本、高质量的随机对照试验, 探讨最佳用药时间窗, 缩短药物介入时间, 必将取得突破性进展, 扩大活血化瘀法治疗急性脑出血的影响力, 为中医药治疗急危重症迎来广阔前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Portegies ML, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebrovascular disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 138: 239-61. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00014-8.

[2] Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (2): 167-176. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.

[3] Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment [J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19 (7): 679-694. DOI: 10.1080/14737175.2019.1623671.

[4] Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10135): 2107-2115. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31033-X.

[5] 彭彤, 罗超. 活血化瘀法治疗出血性脑卒中的中西医结合研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26 (5): 845-847. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.05.028.

[6] 王丽琴, 安娜, 田超, 等. 活血化瘀法治疗脑出血作用机制实验研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (5): 220-226. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20192223.

[7] 陈健, 苏文理, 黄坤茂, 等. 脑出血急性期应用丹参酮 II A 磺酸钠的疗效机制与安全性研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10 (9): 1059-1061. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2012.09.018.

[8] 李丹, 李泽宇. 疏通注射液治疗急性脑出血的临床研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9 (11): 1337-1338. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.11.032.

[9] 北京市中西医结合学会神经科专业委员会. 高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (30): 3641-3648. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.30.001.

[10] 李洁霞, 米建平, 赵树秋, 等. 早期使用活血化瘀法治疗对中小量高血压脑出血患者日常生活能力的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14 (5): 284-286. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.05.008.

[11] 刘泰, 黄树武. 活血化瘀法治疗急性脑出血随机对照实验的系统评价 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26 (3): 765-768. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2015.03.106.

[12] 黄礼媛, 韩培海, 高利. 高利教授中西医结合治疗脑卒中思路

感悟 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11 (8): 1012-1014. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2013.08.068.

[13] Morais Filho AB, Rego TLT, Mendonça LL, et al. The neuropathology of spontaneous hemorrhagic stroke: a systematic review [J]. *Rev Neurosci*, 2021, 32 (6): 631-658. DOI: 10.1515/revneuro-2020-0131.

[14] Haque ME, Gabr RE, George SD, et al. Serial metabolic evaluation of perihematomal tissues in the intracerebral hemorrhage pig model [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 888. DOI: 10.3389/fnins.2019.00888.

[15] McCourt R, Gould B, Kate M, et al. Blood-brain barrier compromise does not predict perihematoma edema growth in intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2015, 46 (4): 954-960. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007544.

[16] Taylor RA, Sansing LH. Microglial responses after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 746068. DOI: 10.1155/2013/746068.

[17] Wan S, Cheng YY, Jin H, et al. Microglia activation and polarization after intracerebral hemorrhage in mice: the role of protease-activated receptor-1 [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7 (6): 478-487. DOI: 10.1007/s12975-016-0472-8.

[18] Senn R, Elkind MS, Montaner J, et al. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38 (6): 395-409. DOI: 10.1159/000366470.

[19] Weiss E, Dhir T, Collett A, et al. Effect of complement C1-esterase inhibitor on brain edema and inflammation after mild traumatic brain injury in an animal model [J]. *Clin Exp Emerg Med*, 2020, 7 (2): 87-94. DOI: 10.15441/ceem.19.050.

[20] 高慧娟. 急性脑出血患者血液流变学改变的临床研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2005.

[21] Mayer SA. Intracerebral hemorrhage: natural history and rationale of ultra-early hemostatic therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28 Suppl 2: S235-240. DOI: 10.1007/s00134-002-1470-8.

[22] 任继学, 金润泉, 赵建军, 等. 破血化瘀、泄热醒神、豁痰开窍法治疗出血性中风急性期 222 例患者的临床研究 [C]// 国家中医药管理局脑病重点研究室建设研讨会暨中风病科研成果推广交流会论文集汇编, 天津, 2010. 天津: 天津中医药大学出版社, 2010: 7-14.

[23] 魏健强, 马剑. 脑血疏口服液对高血压脑出血后血肿周围组织灌注的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15 (22): 2909-2912. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.22.034.

[24] 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 (17): 3719-3721. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.17.048.

[25] 沈琼, 朱瑛, 朱旭莹. 三七总皂苷早期使用对脑出血大鼠炎症反应影响的基础研究 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24 (1): 33-34, 46. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.01.011.

[26] Cui HJ, Liu T, Li PF, et al. An intersectional study of lncRNAs and mRNAs reveals the potential therapeutic targets of Buyang Huanwu decoction in experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46 (5): 2173-2186. DOI: 10.1159/000489547.

[27] 王若男, 赵德喜. 应用活血化瘀法治疗脑出血研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48 (6): 235-237. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.06.065.

[28] 许亚发. 高血压性脑出血早期血肿扩大相关因素及与活血化瘀中药的关系 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.

[29] 黄天福, 赵保华. 疏通注射液治疗急性期脑出血 74 例临床疗效分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14 (20): 6-7. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2011.20.004.

[30] 王萱, 杜伟. 丹参注射液治疗脑出血临床观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7 (15): 3499-3500. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2007.15.045.

[31] 刘冬松, 张英俭, 何明丰, 等. 丹参注射液治疗高血压脑出血急性期安全性观察 [J]. *中国中医急症*, 2007, 16 (5): 522-523. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2007.05.009.

[32] 夏章勇, 王静, 郭建文, 等. 破血逐瘀中药对急性脑出血血肿影响的前瞻性随机双盲对照研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36 (7): 821-826. DOI: 10.7661/CJIM.2016.07.0821.

[33] 刘若凡. 基于脑出血急性期大鼠模型探讨活血化瘀法对血肿的影响及应用时间窗 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[34] 张子震. 活血化痰通腑法治疗急性脑出血临床体会 [J]. *中国中医急症*, 2009, 18 (7): 1153-1153. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2009.07.068.