

• 综述 •

脑出血早期治疗中的活血化癥疗法

袁怀武(综述),姜亚平(审校)

(湖北武汉华中科技大学附属同济医院神经内科,湖北 武汉 430030)

【关键词】 活血化癥法;脑出血;中药;西药

中图分类号:R277.7 文献标识码:B 文章编号:1008-9691(2006)06-0382-03

脑出血是现代社会的常见病、多发病,病死率、致残率均很高,目前治疗方法不尽如人意,缺点之一在于治疗时间长,功能康复慢,尤其表现在血肿及周围水肿带消失速度慢,给患者及其家属造成沉重负担。很早就有临床医师主张在脑出血的治疗中使用活血化癥类药,以促进血肿及水肿的消散。但由于临床研究证据的缺乏以及对导致出血的担心,所以至今尚无统一意见,有必要对此问题进行探讨,综述如下。

1 活血化癥在脑出血早期治疗中的临床和实验研究

活血化癥的概念源自中医,意思是理气活血、通腑活血、益气活血、滋阴活血、破血化癥等,代表性药物有三七、丹参、黄芪、水蛭素、刺五加、 β -七叶皂苷钠、银杏、川芎素、灯盏细辛等。现代药理学研究表明,活血化癥方剂的药理作用机制多为抗凝、抗血小板、扩张血管、改善微循环等,所以临床医师习惯上把具有这些药理作用的中西药称之为“活血化癥”类药。

血塞通注射液是从中药三七中提取的三七总皂苷,经药理研究证实,其具有显著增加脑血流量(CBF)、降低脑血管阻力、促进侧支循环开放、降低颅内压,从而减轻血肿周围脑水肿,减轻脑组织受压,并有抑制血小板聚集、降低纤维蛋白原含量和血液黏度及抑制血栓形成的作用^[1]。李昊等^[2]研究表明,血塞通注射液治疗后对脑出血引起脑水肿有明显改善作用,对血肿周围缺血区脑组织有保护作用,能显著缩短水肿带恢复时间。

丹参对人体血液流变学指标有明显改善,可降低血液黏度,改善血液循环。李如奎等^[3]将 30 例急性高血压脑出血

患者随机分为两组。治疗 14 d 后头颅 CT 复查,丹参组脑血肿吸收情况较对照组为优,且脑血肿量较对照组显著减少;给予丹参注射液后全血黏度、纤维蛋白原、血细胞比容明显降低,有利于防治继发性缺血性损害。

药理研究表明,黄芪注射液能明显增加局部脑皮质血流速度,增加 CBF,明显改善缺血、缺氧时脑组织水肿,抑制脑缺血、缺氧后的脂质过氧化损伤,减少一氧化氮(NO)的产生,调节神经细胞的功能活动,能使神经细胞和神经胶质细胞肿胀减轻,有效地保护和维持线粒体的形态正常^[4],从而保护神经元。另有研究表明,黄芪可通过抑制一氧化氮合酶(NOS)的产生而有效阻止其生物学作用的发挥,减少白细胞向损伤脑组织浸润,从而减轻颅脑损伤后继发炎症反应引起的神经细胞损害和脑水肿^[5]。

水蛭为传统活血化癥中药,具有破血逐瘀的功效,水蛭素为其主要的有效成分。现代药理研究证明,水蛭素具有抗凝作用,能使体内瘀血分解消散^[6],具有抗自由基作用,降低血液黏度及纤维蛋白原含量。陈贵海等^[7]研究表明,水蛭素可改善病灶微循环,缓解脑组织缺血、缺氧、乳酸堆积和自由基反应,进而逆转脑水肿及神经元损伤,还可促进脑内胶质性肉芽组织样结构形成,促进血肿溶解,使血肿吸收与组织损伤修复加快。张海燕等^[8]将 100 例急性出血性中风患者随机分为两组,治疗组(50 例)发病 3 d 后口服水蛭胶囊,对照组(50 例)口服脑复康片,疗程均为 4 周,结果:治疗组平均血肿吸收量为(35.6±2.8)ml,对照组为(27.2±1.9)ml,两组比较差异非常显著($P<0.01$);低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)均显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与对照组比较,神经功能缺损程度评分显著降低($P<$

0.01);临床总有效率(92%)显著高于对照组(72%, $P<0.01$)。陈贵海等^[7]将 56 只 SD 大鼠随机分为 6 组,水蛭治疗组分为大、中、小剂量(分别相当于生药 900、450 和 225 mg/kg);实验对照组分为 7 d 和 14 d;假手术组于术后 7 d 和 14 d 处死大鼠。观察神经功能障碍评分,脑组织含水量,脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx)活性及丙二醛(MDA)含量,血中三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、生长素(GH)、泌乳素(PRL)和皮质醇(CS)浓度,脑组织病理变化[电镜及苏木素-伊红(HE)染色、Van Gieson(VG)染色、银染与胶质纤维酸蛋白(GFAP)免疫组化染色的光镜观察]。结果:水蛭治疗组动物神经功能障碍恢复加快,血 T3、T4、GH 和 PRL 异常恢复加快,脑组织中 SOD、MDA 异常减轻;组织病理学提示脑水肿减轻,神经元缺血、坏死减少,新生毛细血管、吞噬细胞及星形细胞数目明显增加,胶质纤维产生增多;大剂量治疗组作用最明显。作者认为水蛭对大鼠脑出血急性期有明显治疗作用,且呈量-效关系;可促进毛细血管和胶质细胞增生,并增强其功能。

刺五加注射液是刺五加根茎叶经精制加工而成的无菌水溶液。现代医学对刺五加药理作用的研究,认为刺五加能增强机体对疾病的抵抗力,具有调整血压,减少血管通透性的作用,同时具有清除氧自由基的作用,能显著提高人体 SOD 活性,并具有降低血液黏度、促进血液循环、增加缺血区 CBF 的作用,进而控制和减轻脑水肿及继发性脑损害。朱渊红等^[9]研究表明,痰挟瘀血碍气所致肺源性心脏病(肺心病)患者经刺五加注射液治疗后可显著降低全血黏度、红细胞聚集指数、全血还原黏度等,还具有消除自由基对组织细胞损害的作用。张

作者简介:袁怀武(1981-),男(汉族),湖北人,硕士研究生(Emai: yhw0202@sohu.com)。

骏等^[10]对 30 例高血压脑出血患者发病 24 h 应用刺五加注射液治疗,观察治疗前后血肿大小及周围水肿面积、神经功能缺损程度评分、综合疗效的变化,并与对照组进行比较。结果:刺五加注射液组血肿吸收、水肿面积减少、神经功能缺损程度评分减少,综合疗效较对照组为好,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

注射用七叶皂苷钠的主要药理作用为消除水肿、祛除炎症和改善微循环,直接改善脑水肿引起的脑缺血;对脑出血所致的脑水肿具有预防和明显的治疗作用。陈兴活等^[11]采用前瞻性随机对照方法将 134 例脑出血患者分为治疗组和对照组,两组基础治疗相同,治疗组在发病 24 h 后应用七叶皂苷钠 20 mg 加入生理盐水 250 ml 中静脉滴注(静滴),每日 1 次,连用 21 d。结果治疗组和对照组总有效率分别为 83.82% 和 57.58%,差异具有显著性($P < 0.01$)。李飞等^[12]临床研究结果表明,七叶皂苷比常规治疗更能有效改善患者血液流变学指标,使血液黏滞度下降、血流加快,使局部脑血流量(rCBF)增加,脑细胞功能改善,且治疗后脑出血患者颅内血肿吸收速度显著快于常规治疗组。

银杏叶注射液是在银杏叶中提取的黄酮甙类物质,包括银杏酯及白果内酯,其主要作用机制为调节血管张力,改善脏器的血液循环,对抗血小板活化因子,保护脑神经系统,清除自由基及对平滑肌的解痉作用。王玉书等^[13]将发病 3 d 的 60 例脑出血患者分为银杏叶组和常规组,每组 30 例。全部患者均给予常规治疗,银杏叶组在常规治疗的基础上每次加用银杏叶注射液 6 ml,每日 1 次,静滴,连续应用 2 周。结果银杏叶组血肿吸收速度较快,脑水肿较轻,两组间差异有显著性;银杏叶组神经功能缺损程度评分的恢复明显优于常规组,差异有显著性。徐江平等^[14]研究表明,银杏内酯可明显减轻局灶性脑缺血/再灌注损伤大鼠伤侧脑水肿、缩小脑梗死体积。

川芎素的主要化学成分为阿魏酸钠盐,是中药川芎的有效成分之一。研究表明,川芎素可清除自由基、抗氧化^[15],显著抑制血小板聚集,对抗脑缺血/再灌注损伤,加快血肿吸收;具有拮抗内皮素的缩血管效应,明显缓解血管平滑肌痉挛性收缩,改善出血后脑动脉痉挛;增加缺血区 CBF,减轻脑水肿,抑制 Ca^{2+} 内流,

减少自由基的产生,减轻神经细胞的凋亡^[16]。刘学芬^[17]将 122 例脑出血患者随机分为常规治疗对照组(58 例)和川芎素治疗组(64 例),川芎素治疗组在常规治疗基础上加用川芎素静滴。结果:治疗组显效 31 例,与对照组显效 18 例比较,差异有极显著性($P < 0.01$);治疗组有效率达到 91%,与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

灯盏细辛注射液是从菊科短葶飞蓬属植物灯盏花中提取的有效成分,为纯中药制剂,有活血化瘀通络之功效。经药理研究及动物实验证实,灯盏细辛注射液有明显的扩张血管,增加 CBF,降低外周血管阻力,改善微循环,降低血浆黏度、血细胞比容、血小板聚集率和纤维蛋白原,提高红细胞变形能力的作用。由于灯盏细辛注射液具有上述药理作用,因此,被广泛用于治疗缺血性脑血管疾病。凌方明等^[18]选择急性脑出血(ICH)患者 65 例,随机分为治疗组(35 例)和对照组(30 例)。治疗组应用灯盏细辛注射液加西药常规治疗,对照组单用西药常规治疗。治疗 14 d 后采用中风病疗效评定标准评价临床疗效及复查头颅 CT,对两组的临床疗效及血肿吸收情况进行比较。结果:治疗组愈显率和总有效率(65.7%, 91.4%)优于对照组(43.3%, 80.0%),差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗 14 d 后,经头颅 CT 复查,治疗组的血肿吸收率明显优于对照组($P < 0.01$)。所以作者认为灯盏细辛注射液能够明显促进血肿吸收,改善微循环,促进神经功能恢复,提高 ICH 的治疗效果。

2 活血化瘀疗法理论基础的研究

以上提及的这些中西药及其他活血化瘀类药的药理作用多为抗凝、抗血小板、扩张血管、改善微循环等,那么是否说明脑出血患者存在脑缺血这一病理生理过程呢,相关的临床及基础研究多次提示脑出血患者确实存在脑缺血(如出血灶周围缺血半暗带)的现象。

Mendelow^[19]对大鼠脑一侧尾状核分别注入自体血 25~100 μ l,或相同体积的模拟脑脊液及矿物油制成不同类型的脑出血动物模型,用放射自显影法和氢清除法测试 rCBF。结果发现大鼠病灶侧尾状核周围均有不同程度的 rCBF 下降,注血组下降最明显。脑脊液组和矿物油组下降明显不及前者,而后两者基本

相同。Nath 等^[20]用类似的方法也得出相似的结果,并且发现远离病灶同侧的额叶皮质 rCBF 较尾状核下降更为明显。Kobari 等^[21]在右侧基底节出血猫的动物模型中发现:双侧大脑半球顶颞区皮质的 rCBF 显著下降,且双侧 rCBF 比较差异无显著性。Matz 等^[22]回顾 Bullock 在猴脑尾状核出血实验中谈到,病灶同侧的尾状核、白质、皮质 rCBF 均有不同程度的降低。Mendelow 等^[19,20]在动物实验中发现,随着血肿量由 25 μ l 增加至 100 μ l,大鼠尾状核的 rCBF 也由 $(57.6 \pm 10.0) \text{ ml} \cdot 100 \text{ mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 降至 $(21.0 \pm 4.7) \text{ ml} \cdot 100 \text{ mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,而在出血病灶同侧额叶的 rCBF 则由 $(94.3 \pm 13.1) \text{ ml} \cdot 100 \text{ mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 降至 $(9.6 \pm 1.5) \text{ ml} \cdot 100 \text{ mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。Mendelow^[19]在 50 μ l 的大鼠尾状核出血模型中发现,在出血开始的 4 h 内,脑缺血的范围随时间的延长而扩大。而 Yang 等^[23]在 100 μ l 的大鼠尾状核出血模型中测得 rCBF 的变化,在出血后 1 h 的同侧和对侧基底节及皮质 rCBF 均下降,4 h 后有所回升,48 h 后又再次下降。上述研究显示,随着血肿量的增大, rCBF 有逐渐下降的趋势;在相同出血量的情况下,随着时间的延长, rCBF 逐渐下降。

自从单光子发射计算机断层显影(SPECT)和正电子发射计算机断层显影(PET)问世后,许多研究者将其用于脑出血后脑缺血的研究,已有的报告中有相反的观点。Mayer 等^[24]用 SPECT 和 CT 对 23 例 ICH 患者进行动态对照观察,发现急性期血肿周边血流量明显减少,亚急性期(平均 72 h)则恢复正常,但 CT 显示脑水肿却更明显,因此认为,脑水肿的发生与缺血后再灌注有关。但 Cheung^[25]认为,该研究未排除部分容积效应的影响,CT 和 SPECT 检查间隔时间较长,因此可信度受影响。Cheung^[25]在 4 组 ICH 患者 PET 研究资料中发现,有 1 组中 3 例脑叶出血患者发病后 72 h 内 CBF 明显减少,因此,认为 ICH 发病后最初 24 h 血肿周围存在缺血半暗带,严重的 rCBF 降低会引起梗死。Diringer 等^[26]在一组 12 例丘脑或基底节出血患者 PET 的研究中发现,发病后 24 h 内患者双侧大脑皮质、丘脑、基底节区 rCBF 对称性降低,周边组织和其他部位并无差别,其降低程度与患者意识状态、脑室大小以及血肿体积无关,应用 CT 对照

研究并排除部分容积效应的影响较为可靠。但在 Zuzula 等^[28,29]的资料中分别观察了发病 10~22 h 和 24~43 h 患者脑代谢的变化,均未发现血肿周围组织有缺血、缺氧的证据,但氧摄取率明显降低,因此提出组织存在用氧障碍、代谢受抑制的假设,但是以上认为脑出血后无缺血的研究本身观察时间过短,而脑出血后血肿的消散及水肿开始消散并不是只存在数日之内,所以应对其持保留态度。

关于治疗缺血、缺氧的半暗带,采用中医药活血化痰在治疗脑梗死时已取得丰富的经验。研究表明活血化痰中药能改善脑缺血半暗带的微循环、抗钙超载、抗兴奋性氨基酸毒性、抗自由基损害等。对活血化痰中药的实验研究也表明,活血化痰中药有增加吞噬细胞及胶质细胞的吞噬作用,加速血肿吸收,控制脑水肿。新近,血肿本身的毒性作用引起了研究者的兴趣。研究表明,除血肿本身的占位性损害外,血肿中释放的生物化学物质可引起脑组织的损伤,其中胶原酶和凝血酶起着关键性的作用^[29]。因此,努力探讨活血化痰中药是否能拮抗血肿释放的毒性物质,尤其是凝血酶对组织的损害,应成为研究的方向。实验表明水蛭所含的水蛭素是一种有效的凝血酶抑制剂,如在脑内注射血液形成血肿的同时,在同一部位注射水蛭素则不形成明显的脑组织水肿^[29]。当然血肿对组织的毒性损害成分还有血红蛋白、血小板、白细细胞和血浆蛋白等。深入研究活血化痰中药对这些血肿毒性成分的作用是一个十分有趣的课题。

3 总结

大多数实验及临床研究结果认为,脑出血后血肿周边甚至远隔区域血流量有所下降,即使有少数研究报告主张脑出血后脑缺血的次要性,但实验和临床上脑出血早期用活血化痰药的成功经验,足以让我们有必要对脑出血早期活血化痰治疗进行深入地探讨和研究,以选择适当的时间窗。

参考文献:

- [1] 周登俊, 杨万同, 田峻, 等. 中药三七对脑缺血再灌注损伤后神经可塑性的影响[J]. 中国康复, 2003, 18: 132-134.
- [2] 李昊, 孙鸿辉. 血塞通注射液治疗脑出血的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 50-52.
- [3] 李如奎, 赵虹, 张云云, 等. 丹参注射液治疗急性高血压脑出血 15 例疗效观察[J].

- 中国中西医结合急救杂志, 1999, 6: 462-465.
- [4] 穆士卿, 肖安平, 李拴德, 等. 黄芪对急性脑创伤后局部脑皮质血流速度变化的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 45-46.
- [5] 唐宗椿, 杨喜民, 李拴德, 等. 黄芪对急性脑损伤后大鼠脑组织一氧化氮合酶活性影响的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 232-233.
- [6] 王敬先, 罗会峰. 溶栓新药——水蛭素[J]. 中国医药学杂志, 1993, 13: 321.
- [7] 陈贵海, 吴强, 尹世杰, 等. 水蛭对脑出血治疗作用的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 329-333.
- [8] 张海燕, 杨晓敏, 杨迎国, 等. 水蛭胶囊对急性出血性中风患者神经功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8: 50-51.
- [9] 朱渊红, 蔡宛如, 何永生, 等. 刺五加注射液治疗肺源性心脏病急性加重期疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1999, 6: 502-504.
- [10] 张骏, 胡泳涛, 雷显泽, 等. 刺五加注射液早期治疗高血压脑出血疗效观察[J]. 四川中医, 2005, 23: 46-47.
- [11] 陈兴活, 张坚洪. 脑出血早期应用七叶皂苷钠治疗的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3: 597-598.
- [12] 李飞, 谷德祥, 吕忻江, 等. 七叶皂甙对高血压脑出血患者脑血流量的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8: 116-117.
- [13] 王玉书, 金哲殊, 徐佳亮, 等. 银杏叶注射液治疗脑出血的临床研究[J]. 延边大学医学学报, 2004, 27: 292-294.
- [14] 徐江平, 孙莉莎, 杨雪梅. 银杏内酯对大鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 31-33.
- [15] 句海松, 李小洁, 赵保路, 等. 阿魏酸钠和 18 β -甘草次酸对氧自由基的清除作用[J]. 中国药理学报, 1990, 11: 466-470.
- [16] 王春霞, 包仕尧, 刘春风, 等. 尼莫通和川芎嗪对脑缺血/再灌注时 c-fos 和 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 609-612.
- [17] 刘学芬. 川芎素对 122 例急性期出血性中风临床疗效观察[J]. 四川医学, 2003, 24: 706.
- [18] 凌方明, 陈景亮, 戈焰, 等. 灯盏细辛注射液治疗急性脑出血 35 例临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1: 233-234.
- [19] Mendelow A D. Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1993, 24 (12 Suppl):

- 1115-1117.
- [20] Nath F P, Kelly P T, Jenkins A, et al. Effects of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability, and histochemistry [J]. J Neurosurg, 1987, 66: 555-562.
- [21] Kohari M, Gotoh F, Tomita M, et al. Bilateral hemispheric reduction of cerebral blood volume and blood flow immediately after experimental cerebral hemorrhage in cats [J]. Stroke, 1988, 19: 991-996.
- [22] Matz P G, Weinstein P R, Sharp F R. Heme oxygenase - 1 and heat shock protein 70 induction in glia and neurons throughout rat brain after experimental intracerebral hemorrhage [J]. Neurosurgery, 1997, 40: 152-160.
- [23] Yang G Y, Betz A L, Chenevert T L, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats [J]. J Neurosurg, 1994, 81: 93-102.
- [24] Mayer S A, Lignelli A, Fink M E, et al. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study [J]. Stroke, 1998, 29: 1791-1798.
- [25] Cheung R T. SPECT - derived relative perfusion defect and CT - derived hypodense region in acute intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1999, 30: 1490-1492.
- [26] Diring M N, Adams R E, Dunford-Shore J E, et al. Cerebral blood flow is symmetrically reduced in patients with intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 1998, 50 (Suppl 4): A338.
- [27] Zuzula A R, Diring M N, Videen T O, et al. Acute intracerebral hemorrhage does not produce periclotting ischemia [J]. Neurology, 2000, 54 (suppl 3): a261.
- [28] Hirano T, Read S J, Abbott D F, et al. No evidence of hypoxic tissue on 18F-fluoromisonidazole PET after intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 1999, 53: 2179-2182.
- [29] Lee K R, Colon G P, Betz A L, et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin [J]. J Neurosurg, 1996, 84: 91-96.

(收稿日期: 2006-09-12)

修回日期: 2006-10-09)

(本文编辑: 李银平)