

## · 论著 ·

## 三化汤改善缺血性脑水肿水通道蛋白 4 的机制

张长国, 郑国庆, 黄汉津, 王小同

(温州医学院附属第二医院神经内科, 浙江 温州 325027)

**【摘要】** 目的:探讨三化汤对脑缺血/再灌注(I/R)后早期脑含水量、血脑屏障通透性及水通道蛋白 4 (AQP4)表达的影响。方法:用线栓法制备大鼠局灶性 I/R 模型。将 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组及三化汤组,每组再按 I/R 后 6、12、24、48 和 72 h 分为 5 个亚组。用湿/干重比值反映脑含水量,用伊文思蓝(EB)含量反映血脑屏障通透性,用免疫组化和逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)分别测定 AQP4 蛋白和 AQP4 mRNA 表达。结果:与假手术组比较,模型组在 I/R 后各时间点脑含水量、EB 含量及 AQP4 的蛋白和 mRNA 表达均明显增高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );与模型组比较,三化汤组 I/R 后各时间点脑含水量、EB 含量及 AQP4 的蛋白和 mRNA 表达均明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论:三化汤能减轻脑 I/R 后早期脑含水量及血脑屏障通透性,下调 AQP4 的表达,从而减少水向细胞内的转运可能是其改善脑水肿的机制之一。

**【关键词】** 缺血/再灌注损伤,脑;三化汤;脑含水量;血脑屏障;水通道蛋白 4

中图分类号:R285.5;R255.2 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2007)06-0352-06

**Mechanism of Sanhua decoction (三化汤) on aquaporin4 in rats with brain edema after acute cerebral ischemia/reperfusion** ZHANG Chang-guo, ZHEN Guo-qing, HANG Han-jin, WANG Xiao-Tong. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang, China Corresponding author: HUANG Han-jin (Email: wzsjnk@163.com)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the effective of Sanhua decoction (三化汤) on early brain water content, penetration of blood brain-barrier and the expression of aquaporin4 (AQP4) in rats with acute cerebral ischemia/reperfusion (I/R). **Methods:** The string inserting method was employed to reproduce the rat model of focal cerebral I/R SD rats were randomly divided into sham operation group, model group and Sanhua decoction group. After I/R, each group was then divided into 6 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours and 72 hours five subgroups. The brain water content was detected by the ratio of wet/dry weight to evaluate cerebral edema and the blood-brain barrier (BBB) damage was observed by Evan's blue (EB) staining. The AQP4 mRNA and protein expressions were measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and immunohistochemistry respectively. **Results:** Compared with sham operation group, the brain water content, EB content, AQP4 protein and AQP4 mRNA expressions were increased at every time point after I/R in the model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); compared with the model group, the brain water content, EB content, AQP4 protein and AQP4 mRNA expressions were decreased significantly in every time point after I/R in Sanhua decoction (三化汤) group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Sanhua decoction may reduce the early cerebral edema and the penetration of blood-brain barrier, and down regulate the expression of AQP4 after I/R, thus the transfer of water into the cell is decreased that may be one of the mechanisms of improving brain edema.

**【Key words】** cerebral ischemia/reperfusion injury; Sanhua decoction; brain water content; blood-brain barrier; aquaporin4

脑水肿是急性脑血管病的共同病理过程,早期主要是细胞毒性水肿,后期则为血管源性水肿,水肿的形成又可加重循环障碍及脑缺血损伤,扩大缺血范围,并最终导致脑疝形成,因此,阻止和消除脑水

肿是治疗急性脑血管病的关键<sup>[1]</sup>。近年来研究发现,水通道蛋白(AQPs)家族中的水通道蛋白 4(AQP4)与脑水肿密切相关。郑国庆等<sup>[2-3]</sup>的系列理论研究指出,玄府和某些离子通道在组织结构上有其共同基础,在阐释中风病的病机、治则上有其共性内涵,且通腑攻下具有开通玄府之功。三化汤是通腑开玄的代表方剂,因此,有必要把玄府和 AQPs 的相关性作为中风病中西医结合深入研究的切入口,本实验

基金项目:浙江省中医药管理局基金资助项目(2006C100)

通讯作者:黄汉津,教授,硕士生导师 (Email: wzsjnk@163.com)

作者简介:张长国(1981-),男(汉族),安徽省人,硕士研究生,住院医师,主要研究方向为脑血管病的发病机制和中西医结合治疗。

旨在通过建立大鼠缺血/再灌注(I/R)模型,探讨三化汤开通玄府改善缺血性脑水肿的机制。

## 1 材料与方

**1.1 动物分组及给药:**体重 260~300 g 成年 SD 大鼠 225 只,雌雄不拘(温州医学院实验动物中心提供)。按随机数字表法分为假手术组、模型组、给药组,每组 75 只,各组再按 I/R 后 6、12、24、48 和 72 h 分为 5 个亚组。三化汤由大黄 20 g,厚朴 20 g,枳实 20 g,羌活 20 g 组成,水煎至含生药 1 kg/L。各组术前灌胃 3 d,术后继续灌胃 3 d;假手术组和模型组分别灌胃等量生理盐水。

**1.2 I/R 模型建立:**采用线栓法阻断大脑中动脉制备局灶性 I/R 模型<sup>[4]</sup>。常规麻醉动物,颈正中切口,分离右侧颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)及颈外动脉(ECA),结扎 ECA 及 CCA 近心端,在 CCA 近分叉处剪一小口,将直径约 0.25 mm 的尼龙线一头涂 5 mm 的硅胶,经 CCA 插入至 ICA 距分叉处约 18 mm,达大脑前动脉入口处,用丝线固定栓在 CCA 内,2 h 后拨除线栓,结扎 CCA;假手术组除插线深度为 12 mm 外,其余处理同模型组。在麻醉动物清醒后 24 h 进行评分,0 分:无神经损伤症状;1 分:不能完全伸展对侧前爪;2 分:向对侧转圈;3 分:向对侧倾倒;4 分:不能自发行走,意识丧失。0 分及 4 分动物弃之不用。

**1.3 脑含水量和伊文思蓝(EB)含量测定:**各时间点处死 5 只动物,在缺血灶周围取 100 mg 脑组织,置入 100 °C 恒温中 24 h 后取出称干重,以(湿重-干重)/湿重×100%计算脑含水量,以此代表脑水肿程度。另取 5 只动物,按 Belayev 等<sup>[5]</sup>介绍的方法测定 EB 含量:各组动物在处死前 2 h 按 20 mg/kg 自股静脉注入质量分数为 2% 的 EB 溶液,缺血侧标本取出后加甲酰胺 3 ml,避光,在 54 °C 水浴箱中提取 24 h,在紫外分光光度计下、波长为 632 nm 处测量提取液吸光度(A)值,以脑组织 EB 含量(μg/g)代表血脑屏障通透性。

**1.4 免疫组化测定 AQP4 蛋白:**各组在相应时间点取 5 只动物,深度麻醉大鼠后暴露心脏,进针至主动脉起始端,剪开右心耳,快速灌注体积分数为 4%

的多聚甲醛,至大鼠四肢强直。取前脑后 1~3 mm 处脑组织冠切制作 4 μm 厚的石蜡切片,组织切片经脱蜡至水,置于体积分数为 3% 的过氧化氢甲醇中 20 min 灭活过氧化酶,微波抗原修复 20 min,牛血清封闭 30 min,分别加兔抗 AQP4(1:400,美国 Chemion 公司)4 °C 过夜,加二抗及辣根酶标记的链霉卵白素,37 °C 孵育 20 min 后,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色(DAB 及二抗购自北京中山生物技术公司),苏木素复染、透明、封片。磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照,显微镜下棕黄色颗粒为阳性细胞,每张切片选 6 个高倍视野进行观察。

**1.5 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术检测 AQP4 mRNA:**用 TRIzol 提取组织总 RNA,逆转录试剂盒(上海捷瑞)进行逆转录,所得 cDNA 加入 AQP4 引物,用 Takara Taq 酶扩增,以 β-actin 为内参照。反应条件:97 °C 预变性 4 min,95 °C 变性 1 min,54 °C 退火 1 min,72 °C 延伸 1 min,β-actin 为 27 次循环,AQP4 为 29 次循环,最后 72 °C 延伸 5 min。AQP4 引物上游序列为 5'-GATGTTAC TGTTCCGTTGCTTT-3',下游序列为 5'-AGT TTGCAGCGATTTTCCTC-3',扩增片段长度为 244 bp;β-actin 引物上游序列为 5'-ATCCTGC GTCTGGACCTGG-3',下游序列为 5'-TAGGC ATTTCTGGAGAT-3',扩增片段长度为 365 bp。扩增产物用质量分数为 1.5% 的琼脂糖凝胶证实,测定其 A 值,计算目的系带与内参照的 A 值比值。

**1.6 统计学分析:**应用 SPSS11.0 软件进行统计分析,结果以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 t 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 脑含水量测定(表 1):**I/R 12 h 后,模型组脑含水量开始升高,各时间点与假手术组比较差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ );三化汤组 I/R 12 h 后各时间点脑含水量均明显低于模型组( $P$  均  $< 0.01$ )。

**2.2 EB 含量测定(表 2):**模型组脑组织 EB 含量从 I/R 6 h 即开始升高,在 48 h 升高到最高值,各时间点与假手术组比较差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ );三化汤组在 I/R 各时间点均低于假手术组

表 1 各组大鼠 I/R 后不同时间点的脑含水量变化( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 1 Changes of brain water content after acute cerebral I/R in different time in each group( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	I/R 后 6 h	I/R 后 12 h	I/R 后 24 h	I/R 后 48 h	I/R 后 72 h
假手术组	(76.93±0.26)%	(77.36±0.52)%	(79.43±0.56)%	(81.15±0.36)%	(81.71±0.91)%
模型组	(77.11±0.16)%	(79.55±0.47)%**	(81.52±0.98)%**	(83.24±0.55)%**	(85.63±0.71)%**
三化汤组	(76.88±0.40)%	(76.91±0.19)% $\Delta\Delta$	(76.92±0.39)% $\Delta\Delta$	(77.06±0.29)% $\Delta\Delta$	(77.10±0.35)% $\Delta\Delta$

注:与假手术组比较:\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 各组大鼠 I/R 后不同时间点的 EB 含量变化( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 2 Changes of EB content after acute cerebral I/R in different time in each group( $\bar{x} \pm s, n=5$ )  $\mu\text{g/g}$

组别	I/R 后 6 h	I/R 后 12 h	I/R 后 24 h	I/R 后 48 h	I/R 后 72 h
假手术组	7.62±0.45	9.19±0.38	11.47±0.83	12.04±0.43	11.09±0.70
模型组	8.64±0.35**	10.59±0.55**	13.27±0.72**	13.68±0.52**	12.45±0.46**
三化汤组	3.14±0.30 $\Delta\Delta$	3.20±0.35 $\Delta\Delta$	3.08±0.24 $\Delta\Delta$	3.12±0.37 $\Delta\Delta$	3.25±0.11 $\Delta\Delta$

注:与假手术组比较:\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 各组大鼠 I/R 后不同时间点的 AQP4 蛋白表达水平变化( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 3 Changes of AQP4 content after acute cerebral I/R in different time in each group( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	I/R 后 6 h	I/R 后 12 h	I/R 后 24 h	I/R 后 48 h	I/R 后 72 h
假手术组	0.230±0.014	0.220±0.018	0.210±0.012	0.220±0.020	0.224±0.015
模型组	0.410±0.031**	0.450±0.025**	0.480±0.019**	0.560±0.015**	0.550±0.020**
三化汤组	0.360±0.021 $\Delta$	0.420±0.018 $\Delta$	0.440±0.016 $\Delta$	0.520±0.029 $\Delta$	0.510±0.024 $\Delta$

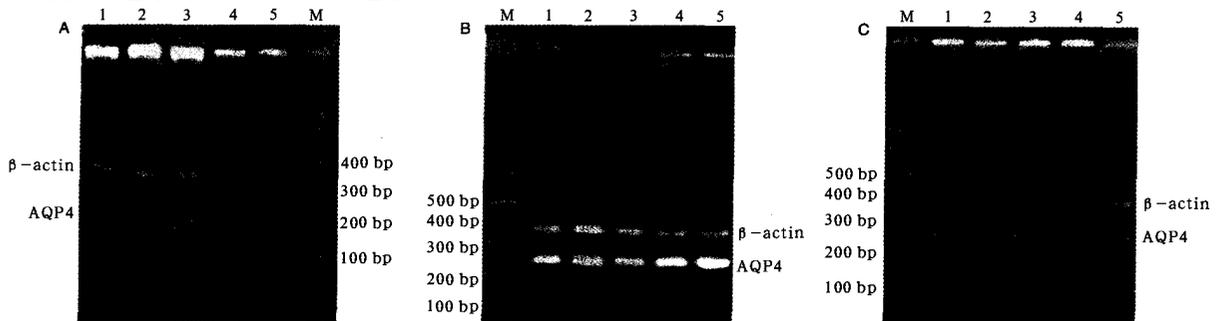
注:与假手术组比较:\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较: $\Delta P < 0.05$

表 4 各组大鼠 I/R 后不同时间点的 AQP4 mRNA 表达水平( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 4 Changes of AQP4 mRNA after acute cerebral I/R in different time in each group( $\bar{x} \pm s, n=5$ ) A 值

组别	I/R 后 6 h	I/R 后 12 h	I/R 后 24 h	I/R 后 48 h	I/R 后 72 h
假手术组	0.884±0.069	0.923±0.027	0.917±0.046	0.834±0.031	0.846±0.042
模型组	1.178±0.098*	1.260±0.082*	1.480±0.260*	1.520±0.018*	1.530±0.024*
三化汤组	0.911±0.027 $\Delta$	1.010±0.012 $\Delta$	1.170±0.031 $\Delta$	1.240±0.042 $\Delta$	1.260±0.015 $\Delta$

注:与假手术组比较:\* $P < 0.05$ ;与模型组比较: $\Delta P < 0.05$



A:假手术组;B:模型组;C:三化汤组;M:Marker;1~5 依次为 I/R 后 6、12、24、48 和 72 h

图 4 RT-PCR 检测各组大鼠 I/R 后不同时间点 AQP4 mRNA 表达

Figure 4 Expression of AQP4 mRNA after acute cerebral I/R by RT-PCR in different time in each group

和模型组( $P$  均 $< 0.01$ )。

2.3 AQP4 蛋白表达(表 3,彩色插页图 1,图 2):免疫组化结果显示 AQP4 阳性细胞主要表达于缺血周围的皮质,在血管内皮细胞最为明显,另外在胶质细胞和室管膜细胞也有 AQP4 阳性细胞表达。模型组 I/R 24 h 后梗死灶周围阳性细胞增多,染色增强,细胞形态、结构基本完整;48 h 后阳性细胞体积增大,胞膜呈强染色;72 h 后梗死侧脑组织细胞间隙扩大,细胞形态不完整,呈强阳性表达,染色进一步增强。三化汤组 I/R 24 h 后梗死灶周围皮层阳性细胞也增多,但较模型组阳性细胞数减少;48 h 后阳性细胞形态学上也发生变化,但染色较模型组减弱;72 h 后细胞水肿也较明显,阳性细胞表达增多,但较模型组弱。随着时间的推移,模型组 AQP4 表

达呈上升趋势,各时间点与假手术组比较差异显著( $P$  均 $< 0.01$ );三化汤组 AQP4 水平也逐渐升高,各时间点 AQP4 水平均低于模型组( $P$  均 $< 0.05$ )。

2.4 AQP4 mRNA 表达(表 4,图 4):模型组在 I/R 6 h 后 AQP4 mRNA 表达开始升高,并逐渐升高到较高水平,各时间点与假手术组比较差异有统计学意义( $P$  均 $< 0.05$ );三化汤组 AQP4 mRNA 表达也随着时间的推移逐步增高,但各时间点 AQP4 mRNA 表达都较模型组低( $P$  均 $< 0.05$ )。

### 3 讨论

AQPs 是一组具有水选择性的细胞膜转运蛋白,它可以增加细胞膜对水的通透性,在哺乳动物组织中共有 10 种 AQPs(AQP0~9),脑组织中有 1、3、4、5、8、9 共 6 种,除 AQP1 外,另外 5 种 AQPs 均

可在星形胶质细胞上表达<sup>[6]</sup>。AQP4 在脑组织中分布最广,主要分布在中枢神经系统的星形胶质细胞膜、室管膜细胞、脉络丛、下丘脑渗透压感受区等部位。研究发现,AQP4 与脑组织的水盐代谢、分布和渗透压的调节有着密切的关系,在脑水肿的发病机制中发挥了重要作用,在脑水肿组织中可见 AQP4 的表达上调<sup>[7]</sup>。在急性水中毒的脑水肿模型中,AQP4(-/-)鼠的成活率比 AQP4(+/-)鼠高;在局灶性缺血性脑水肿模型中,AQP4(-/-)鼠神经功能恢复程度比 AQP4(+/-)鼠明显,其 24 h 肿胀大脑半球含水量比 AQP4(+/-)鼠减少了 35%<sup>[8]</sup>。Verkman 等<sup>[9]</sup>在 AQP 基因敲除(knockout)研究中也发现,敲除 AQP4 基因可使急性水中毒或缺血性中风引起的鼠脑肿胀明显减轻。另有研究发现,敲除 AQP4 基因,除了对鼠肾脏的尿液浓缩功能有轻度影响外,对鼠的生长、存活、发育和神经肌肉功能几乎没有影响,说明抑制 AQP4 表达可能对脑水肿的治疗产生积极的影响<sup>[10]</sup>。

Taniguchi 等<sup>[11]</sup>研究显示,在局灶性脑缺血模型中,缺血 1 d AQP4 mRNA 表达有弱的上调,3 d 达高峰,随后逐渐下调,这一变化与磁共振(MR)检测脑水肿的形成和消退时程一致;而且 AQP4 主要在梗死周围区非神经元细胞上表达,增高的 AQP4 mRNA 持续 7 d 后下调,此时脑水肿也开始消退,提示 AQP4 可能也是水肿消退时水分子退出细胞的主要通道。用免疫组化方法检测非肿瘤及肿瘤患者脑组织中 AQP4 的表达,用 CT 增强扫描检测血脑屏障通透性,发现血脑屏障的开放和 AQP4 表达的上调之间关系密切<sup>[12]</sup>。李慧等<sup>[13]</sup>用地塞米松治疗脑出血后脑水肿大鼠,发现随着地塞米松治疗时间的延长,其减轻脑水肿的作用越为显著;同时,地塞米松在一定程度上保护了血脑屏障免受血肿周围各种毒性因子的损伤,在 AQP4 蛋白表达上,早期改变不明显,中晚期 AQP4 蛋白表达较脑出血组增加。本实验中通过大鼠局灶性 I/R 模型也观察到,在 I/R 早期,脑含水量和 EB 含量均高于假手术组,提示局灶性脑缺血后形成了脑水肿。同时,免疫组化检测显示 AQP-4 阳性细胞存在于血管内皮、胶质细胞和室管膜细胞上;RT-PCR 检测显示 AQP4 mRNA 的表达水平也随着时间的推移而上升,说明 AQP4 是缺血引起脑水肿的机制之一。

三化汤《素问病机气宜保命集·中风论第十》由厚朴、大黄、枳实、羌活各等份组成,由小承气汤加羌活而成,是开通玄府之功的名方,玄府可能属于中

医学经络系统中细小的孙络进一步分化,是迄今为止中医学有关人体结构层次中最为细小的单位,其存在的普遍性、形态的微观性,以及进行物质交换、信息交流等特征<sup>[3]</sup>。付于等<sup>[14]</sup>在比较了玄府与血脑屏障后指出:玄府与血脑屏障具有分部广泛、结构微细、气液流通之所、贵开忌合等共同特点,在人体正常生理条件下,血脑屏障对血液中的物质进入脑内有一定的限制或选择,为中枢神经系统正常的功能活动创造了一个稳定的内环境。血脑屏障作为一种进出大脑的开合关口,维持正常的生理功能即是玄府以开通为顺的状态,而脑缺血血脑屏障的破坏是缺血性脑损伤的重要病理基础,这也是玄府以闭阖为逆的表现。推测通腑法治疗缺血性中风能起神经保护作用的机制,可能与通腑法对脑 I/R 后血脑屏障通透性及超微结构的良性调节有关。

本实验中观察到三化汤能改善大鼠缺血后的脑水肿和血脑屏障通透性,免疫组化和 RT-PCR 证实,三化汤可以减轻脑水肿与降低 AQP4 水平,而 AQP4 正是存在于血脑屏障上一个重要的水转运蛋白,因此,推测三化汤开通玄府治疗缺血性中风的机制之一可能为抑制 AQP4 的表达,通过减少细胞外水向胞内转运而实现的。

#### 参考文献:

- [1]唐伟,邹枫枫. 针刺预处理对脑缺血/再灌注大鼠脑水肿及腺苷水平的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2007,14(3):166-168.
- [2]郑国庆,黄汉津. 中风病开通玄府法的理论治则治法与方药[J]. 中华中医药学刊,2007,25(1):20-22.
- [3]郑国庆. 玄府与离子通道的比较研究及中风的分子机制[J]. 浙江中西医结合杂志,2002,12(12):755-756.
- [4]王宗仁,赵燕玲,曲友直,等. 益气活血方对脑缺血/再灌注后神经细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(6):335-337.
- [5]Belayev L, Busto R, Zhao W, et al. Quantitative evaluation of blood-brain barrier permeability following middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Brain Res, 1996, 739(1-2):88-96.
- [6]李燕华,孙善全. 大鼠出血性脑水肿水通道蛋白 4 表达的研究[J]. 中国危重病急救医学,2003,15(9):538-541.
- [7]Yamamoto N, Yoneda K, Asai K, et al. Alterations in the expression of the AQP family in cultured rat astrocytes during hypoxia and reoxygenation[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2001, 90(1):26-38.
- [8]Manley G T, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke[J]. Nat Med, 2000, 6(2):159-163.
- [9]Verkman A S, Yang B, Song Y, et al. Role of water channels in fluid transport studied by phenotype analysis of aquaporin knockout mice[J]. Exp Physiol, 2000, 85:233S-241S.
- [10]Chou C L, Ma T, Yang B, et al. Fourfold reduction of water permeability in inner medullary collecting duct of aquaporin-4 knockout mice [J]. Am J Physiol, 1998, 274 (2 Pt 1):

C549-554.

[11] Taniguchi M, Yamashita T, Kumura E, et al. Induction of aquaporin-4 water channel mRNA after focal cerebral ischemia in rat[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2000, 78(1-2): 131-137.

[12] Saadoun S, Papadopoulos M C, Davies D C, et al. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(2): 262-265.

[13] 李慧, 陈圣刚, 陈吉相. 地塞米松对大鼠脑水通道蛋白 4 表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(6): 369-370.

[14] 付于, 郑国庆, 尤劲松, 等. 通腑法开通玄府与缺血再灌注后血脑屏障通透性的相关性[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9): 1087-1088.

(收稿日期: 2007-07-01)

(本文编辑: 李银平)

## • 经验交流 •

# 微创清除术配合活血化瘀通络中药治疗 高血压脑出血 127 例临床观察

张凤强, 李美娥, 孟东颖

(河北省献县中医院, 河北·献县 062250)

【关键词】 微创清除术; 活血化瘀通络; 高血压; 脑出血

中图分类号: R242 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2007)06-0356-01

我院于 2000 年 9 月—2006 年 10 月采用微创清除术配合活血化瘀通络中药及西医救治手段治疗高血压脑出血取得满意疗效, 现报告如下。

### 1 临床资料

1.1 病例: 患者符合文献<sup>[1]</sup>中“高血压脑出血诊断要点”, 经颅脑 CT 证实。入选标准: 发病 6 h~5 d; 年龄 30~85 岁; 单侧脑叶或基底节出血, 脑叶出血 10~60 ml 或基底节出血 10~120 ml; 意识清醒或嗜睡、昏迷。排除标准: 幕下出血; 出血量 < 10 ml; 多灶性出血; 混合性卒中; 血肿破入脑室; 颅内动脉瘤、动静脉畸形或肿瘤出血; 有严重并发症, 如心、肝、肾功能不全, 糖尿病等。127 例患者中男 78 例, 女 49 例; 年龄 32~82 岁, 其中 < 40 岁 27 例, 41~50 岁 46 例, 51~70 岁 39 例, 71~80 岁 13 例, > 80 岁 2 例; 有不同程度意识障碍, 嗜睡 44 例, 昏睡 38 例, 浅昏迷 23 例, 昏迷 22 例(其中 6 例伴脑疝)。颅脑 CT 示: 基底节出血 78 例, 脑叶出血 49 例。按多田公式计算, 出血量 30~120 ml, 平均 58.2 ml; 发病至手术时间 6 h~5 d。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 微创清除术: 采用颅脑 CT 定位, 局麻下进行一次性颅内血肿粉碎, 抽吸血肿; 用生理盐水反复冲洗至澄清时,

向血肿内部喷注 10~30 kU 尿激酶 3~5 ml, 夹闭 4~6 h 后开放引流, 8 h 重复 1 次; 如有新鲜出血, 向血肿内注入立止血 1~2 kU。根据动态颅脑 CT 结果及引流液的色泽决定拔针时间, 多在 3~7 d 拔针<sup>[2]</sup>。

1.2.2 中医治疗: 入院后口服活血化瘀通络中药, 每日 1 剂, 昏迷者鼻饲。基本方: 丹参 30 g, 鸡血藤 30 g, 赤芍 10 g, 红花 5 g, 牛膝 15 g, 地龙 15 g。血压偏高者加石决明 40 g, 夏枯草 30 g; 血压偏低者加红参 5 g, 菟丝子 25 g; 口眼歪斜重者加白附子 10 g, 全蝎 3 g; 言语蹇涩者加胆南星 9 g, 郁金 9 g, 石菖蒲 9 g, 羚羊角粉 1 g; 气血不足者加生黄芪 50~100 g, 当归 20~40 g; 肢体麻木者加钩藤 15~25 g, 桂枝 15 g; 抽搐者加全蝎 3 g, 蜈蚣 1 条; 呛咳者加天麻 3 g, 白附子 3 g; 大便不通者加大黄 10 g, 枳实 10 g。

1.2.3 西医治疗: 降颅压, 调整血压, 控制感染, 吸氧, 吸痰, 亚低温疗法及维持水、电解质平衡。

1.3 治疗结果: 存活 118 例, 死亡 9 例。术后 1 d 意识、失语等症状明显好转、血压稳定 62 例, 术后 1 周肢体功能改善 78 例; 15 d 出院 57 例, 20 d 出院 44 例, 1 个月出院 17 例。死亡原因: 4 例脑疝, 3 例再出血, 2 例出血量 > 100 ml。3 个月后随访, 瘫痪肢体肌力进步 4 级以上 49 例, 进步 3 级以上 56 例, 进步 1~2 级 10 例, 无改善 3 例。

### 2 讨论

高血压脑出血微创清除术具有损伤小、密闭性好、不易感染、可通过碎吸器冲洗血肿无盲区、有效降颅压、并应用生物酶技术保留血肿部位残存神经组织等特点<sup>[3]</sup>。活血化瘀药治疗脑出血, 具有改善微循环、降低血液黏稠度、促进出血吸收及组织修复的作用<sup>[4]</sup>; 早期使用活血化瘀药可显著改善高血压脑出血患者的意识状态和神经功能缺损程度评分, 对高血压脑出血具有良好的治疗作用, 且安全有效<sup>[5]</sup>。本组患者采用微创手术配合活血化瘀通络中药治疗疗效显著, 并能促进血肿的吸收及神经功能的恢复。

### 参考文献:

- [1] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [2] 贾宝祥, 孙仁泉, 顾征, 等. 穿刺及液化技术治疗高血压脑出血的初步报道[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1996, 22(4): 223.
- [3] 陈子卿, 庄耀明, 黄培昆. 微创清除术治疗高血压脑出血 71 例疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(4): 252.
- [4] 杨万章, 张志兰, 张敏, 等. 再论脑出血后继续出血及活血化瘀时间窗问题[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(11): 662-665.
- [5] 黄颖. 早期使用活血化瘀药治疗高血压脑出血疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(5): 279-281.

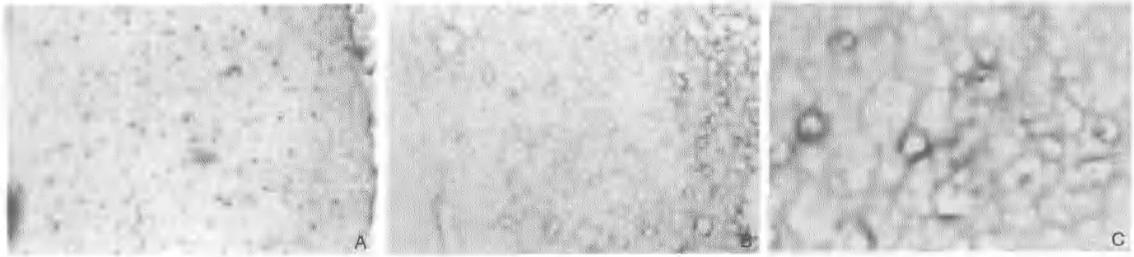
(收稿日期: 2007-01-07)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 张凤强(1965-), 男(汉族), 河北省人, 副主任医师(Email: Hbczxxlme@sina.com)。

# 三化汤改善缺血性脑水肿水通道蛋白4的机制

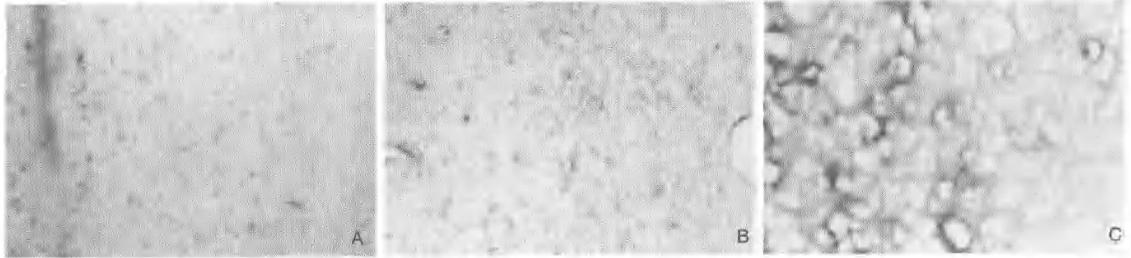
(正文见352页)



A: I/R后24 h; B: I/R后48 h; C: I/R后72 h

图1 模型组大鼠脑I/R后APQ4的蛋白表达(DAB, ×40)

Figure 1 Expression of APQ4 protein after acute cerebral I/R in model group(DAB, ×40)



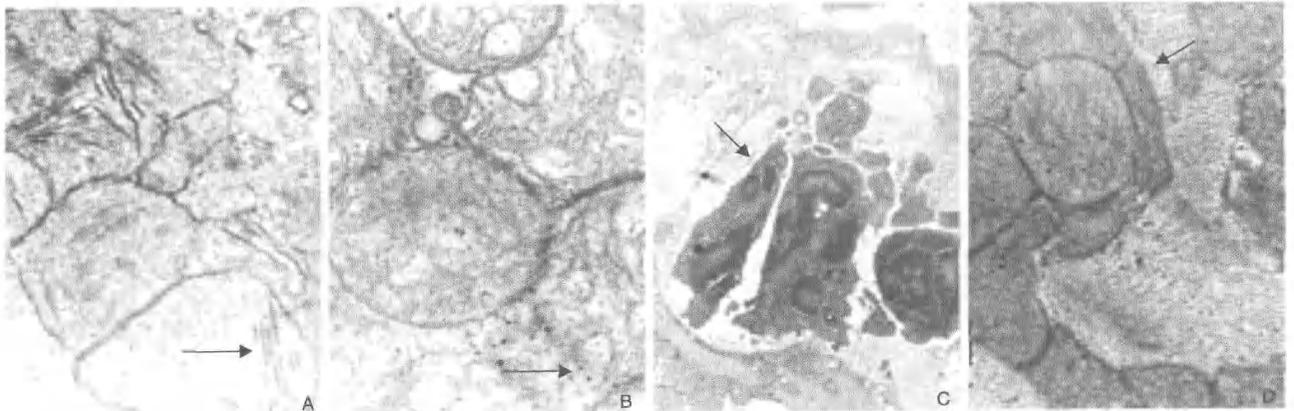
A: I/R后24 h; B: I/R后48 h; C: I/R后72 h

图2 三化汤组大鼠脑I/R后APQ4的蛋白表达(DAB, ×40)

Figure 2 Expression of APQ4 protein after acute cerebral I/R in Sanhua decoction group(DAB, ×40)

# 中药芪丹通脉片对心肌缺血/再灌注损伤大鼠的影响

(正文见357页)



A: 箭头示线粒体峭断裂(×15 000); B: 箭头示线粒体膜模糊且呈空泡化(×25 000);

C: 箭头示炎性细胞浸润(×3 000); D: 箭头示线粒体堆积且增生(×15 000)

图1 模型组大鼠心肌组织超微结构改变(醋酸铀-枸橼酸铅双染)

Figure 1 Myocardial of ultrastructural alterations of rats in model group(uranyl acetate and lead citrate double staining)



图2 中药高剂量组大鼠心肌纤维排列整齐, 线粒体结构完整(醋酸铀-枸橼酸铅双染, ×12 000)

Figure 2 Cardiac muscle fibers in good order and mitochondrium with unabroken constitution in QDTMT high dose group (uranyl acetate and lead citrate double staining, ×12 000)

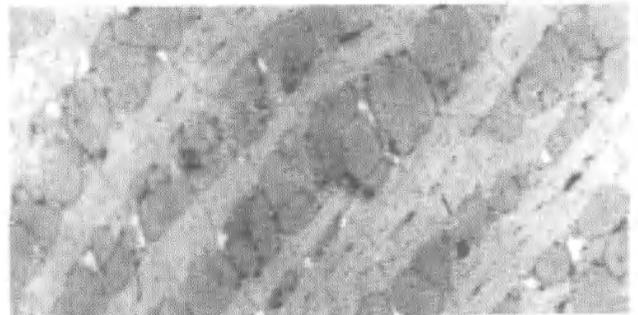


图3 恬尔心组大鼠心肌纤维排列整齐, 线粒体结构完整(醋酸铀-枸橼酸铅双染, ×7 500)

Figure 3 Cardiac muscle fibers in good order and mitochondrium with unabroken constitution in diltiazem hydrochloride group (uranyl acetate and lead citrate double staining, ×7 500)

12