

早期运用活血化瘀法治疗出血性中风

王秀玲¹, 魏江磊², 俞邨²

(1. 上海市第七人民医院, 上海 200137; 2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

脑血管疾病(CVD)主要包括出血性脑血管疾病和缺血性脑血管疾病等,具有高发病率、高致残率、高病死率、易复发、预后差等特点,是引起人类死亡的三大疾病之一。出血性中风(ICH)是指因风阳上窜、痰火内扰、气血逆乱,或因头颅外伤、内生脑瘤,使脑络破损,血溢于脑;以突然昏仆,头痛、失语、偏瘫等为主要表现的脑神经疾病。长期以来因在病因上有着不同的理论,导致在治疗上的不一致。现对脑出血病因病机的认识进行总结如下。

1 本虚标实理论

脑出血应属于中医“中风”范畴,多因患者平素即有气阴不足,肝、脾、肾三脏功能失调,遇情志刺激、饮食、劳倦、外感等诱因而发病。中风多见于中老年人,如《东垣书·溯洄集·中风辩》中云:“中风者,非外来风邪,乃本气自病也,凡人年愈四旬,气衰之际,或因忧、喜、愤、怒伤其气者多有此病。”在气阴不足的基础上,风、火、痰、瘀、毒、气滞单独或相兼侵袭经络,使脑窍闭塞,气血运行不畅,肌肤筋脉失于濡养而发病,或阴亏于下,肝阳暴涨,气血上逆,挟痰挟火,横窜经络,蒙蔽清窍^[1]。可见外邪侵袭所致各种实证仅为表象。

2 热毒理论

内毒是因脏腑功能紊乱和气血运行失常致体内生理或病理产物不能及时排泄,在体内蕴积,盛而成毒及火^[2-3]。毒邪或火邪可进一步加重脏腑功能紊乱甚至损害脏腑器官。患者平素常有肝肾亏损、脏腑功能失衡,加之七情所伤,肝失疏泄、肝郁化火,日久致心阳偏亢,心肝火旺,火热内炽,加之肾脏衰退、肾水不足,心肾不交致火无所制,火热炼津为痰,灼血为瘀,痰瘀互结转而为毒。缪仲淳言:“内热弥盛,煎熬津液,凝结成痰。”王清任言:“血受热则煎熬成块。”《素问玄机原病式·六气为病》言:“中风之症,适因愤怒伤肝,肝气上升为火,火无所制,火载痰壅,遂致不救矣;气也,火也,痰也,其实一源流也”。“肝盛伤阴,气虚血瘀,血瘀则壅阻脑络,元神不安。”脑为元神之府,热毒犯脑,脑络受损,气血运行逆乱,致突然昏厥,口眼歪斜、失语、半身不遂,热毒损伤脏腑,致腑气闭塞不通,而出现痰鸣,大便秘结,小便短赤。热毒攻心,致烦躁不安,重者致神昏、谵妄,牙关紧闭,甚者危及生命。故热毒而致中风,多来势凶猛、病情危重、传变迅速。

“离经之血便为瘀血”、“瘀血不去,新血难生”,脑出血时络破外溢之血便为离经之血,该离经之血既是脑出血的病理产物,又是新的致病因素,导致脑进一步损伤。《金匮要略》中有“血不利则为水”,《血证论》中有“血病不离乎水,水病不离乎血”的论断,说明脑出血时水病和血瘀同时存

在,致水瘀互结是脑出血急性期的主要病理特点。根据这一理论,魏江磊教授提倡脑出血急性期若辨证有热毒血瘀证,即可应用清热解毒、活血化瘀法,并适当配伍虫类通络息风之品,常选用三七、生大黄、小红参、赤芍、地龙、蜈蚣等。

3 络脉理论

络病理论从毒损脑络理论假说出发认识 ICH,开拓了崭新的学术视野,为传统中医基础理论发展做出了贡献^[4]。久病入络的思想源于《黄帝内经》。《灵枢·脉度》提出了脉分经、络、孙,并曰:“阳脉荣其脏,阴脉荣其腑,其流溢之气,内溉脏腑,外濡腠理。”《灵枢·痼疽》曰:“血和则孙脉先溢,溢乃注于络脉,皆盈乃注于经脉。”叶天士《病证指南医案》指出“经主气、络主血”,“初为气结在经,久则血伤入络”。表明络病是以气血分先后,以经络定浅深。络脉与气血津液输布有关,其气机畅通,则人体机能正常。

毒邪伤络是从络病理论来认识 ICH 的最重要观点之一。气血是毒邪的载体,所到之处气机壅滞,血分败伤;又善入津液聚集之处,酿液成痰,故常以挟痰挟瘀为特点;痰瘀交阻,化而为毒,积于脑络^[2];脑络受损,气血壅塞,营卫失和,郁而化火,加剧毒邪的积聚。急性期时,毒性峻烈,暴伤络脉,神机失用;恢复期时,毒减络复,神机恢复。由此可见“毒损脑络,络脉瘀阻”是 ICH 发病的核心环节。此外,络脉最主要的功能是运行气血,脑出血发生后,血瘀内停,“血不利则为水”,故血瘀则饮停,络脉瘀阻、津凝饮结成为脑出血络病机制中新的病理产物。水饮内停加重毒邪的积聚,所以饮停络阻成为 ICH 病机中不可忽视的一个方面。络病是与血和血管有关的病证,与西医的概念相比较,其可与微循环有一定相关性,络病理论也是活血化瘀通络的理论基础。

4 西医对脑出血病理生理的认识

脑出血患者常有高血压、动脉粥样硬化和小动脉瘤形成等病理变化。在外邪侵扰和七情内伤的情况下,血压急剧升高,血管破裂出血,在局部形成血肿。在出血的核心部位,脑神经元首先破坏,其周缘部分因自由基、炎症因子、细胞因子等产物可造成继发性神经元损伤。其中自由基在脑出血继发的脑损伤中发挥着重要的作用,因此,自由基清除剂越来越受到临床医生的青睐。包丽娟等^[5]通过评价依达拉奉(一种新型的自由基清除剂)治疗脑出血的临床疗效,认为依达拉奉能促进脑出血患者神经功能的恢复,可用于脑出血急性期。高传生等^[6]通过观察依达拉奉联合七叶皂苷钠治疗中小量脑出血的临床疗效发现,早期进行自由基清除治疗可有效改善脑出血后脑损伤。侯可强等^[7]研究发现,针刺治疗中的醒脑开窍法可直接抑制自由基的产生,改善脑电活动和氧化代谢,具有保护脑损伤、促进肢体功能恢复的作用。

亦有研究显示,在缺血、缺氧情况下,基质金属蛋白酶

(MMP) 产生增加,使用 MMP 抑制剂后可改善缺血/再灌注(I/R) 损伤的程度,同时发现低密度脂蛋白(LDL) 氧化成氧化低密度脂蛋白(ox-LDL) 后也能促进 MMP 的产生^[8],这也证明了 LDL 升高对人体的危害。血肿压迫局部使脑神经功能受损,同时导致颅内压骤然升高、脑水肿等一系列病理生理改变,严重者可致脑疝而危及生命。

脑水肿在出血后继发性脑损伤中占有重要地位,它与饮停络阻病理机制虽不能等同,但十分相似。研究表明:早期脑水肿为细胞毒性脑水肿,后期是血管源性脑水肿,后者主要是因为血脑屏障受到破坏所致^[9]。可能机制是微循环障碍及白细胞在内皮细胞黏附分子作用下,移行至内皮细胞层活化,分泌 MMP 和激活纤溶酶系统。此外,白细胞活化磷脂酶 A₂,使细胞膜上的花生四烯酸氧化,释放出大量的细胞毒性酶和血管活性物质,使血脑屏障进一步破坏而加重脑水肿。同时推测血肿周围明显增多和活化的小胶质细胞可能也参与了脑水肿的形成。孙荣青等^[10]发现,血清中激活素 A (ACTA) 水平可反映脑损伤的程度,与脑损伤呈正相关。ACTA 有抗炎、抑制 C-反应蛋白(CRP) 的分泌及抗氧化的作用,具有减轻细胞毒性脑水肿而不加重血管源性脑水肿的作用。脑水肿伴随着微血管病变的病理过程,向我们揭示了络瘀饮停理论的现代生物学基础,实验室检查显示,患者血液流变学多呈黏、浓、凝、聚的状态。梁群等^[11]通过由黄芪、当归、川芎等中药配伍组成的中风 1 号方联合西药干预急性出血性大鼠的局部脑组织神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 蛋白的表达,结果显示中风 1 号方具有祛瘀通络等功效,可有效改善实验大鼠脑出血后神经损伤程度及脑水肿,

具有神经保护作用。

5 脑出血与舌脉的关系

脑出血属中医“中风”范畴。《中医临床诊疗术语·疾病部分》(GB/T16751-1997) 指出:ICH 是指“因风阳上窜,痰火内扰,气血逆乱,或因颅外伤,内生脑瘤,使脑络破损,血于脑。”梁红艳^[12]对 2002 年 6 月至 2005 年 6 月收治的 120 例急性中风患者的舌象进行分析发现,脑出血患者的常见舌象为舌体瘦小、歪斜、舌质暗红或紫暗,舌苔黄燥或黄腻或无苔。郑肇良和符月琴^[13]选择 88 例符合脑出血诊断标准的患者,在入院后 24 h 内观察其舌色、舌苔,按病情、出血量、中经络与中脏腑等分组分析舌象变化发现,急性 ICH 患者舌色改变以红、紫、暗舌多见,舌苔以黄苔多见,表明脑出血急性期以热、瘀为主。根据舌象变化,在临床中对脑出血患者除了清热息风,还应及早应用活血化瘀之品。

6 病例举隅

6.1 病例简介:患者女性,50 岁。因昏迷 2 h 于 2009 年 5 月 27 日收入本科,入院症见:浅昏迷,呼之不应,压眶反射存在,舌质暗红,苔薄黄,脉细弱,四肢软瘫,无法配合查体。头颅 CT 示左侧丘脑出血,少部分破入脑室。入院后予以甘露醇脱水降颅压,减轻脑水肿,并给予修复脑神经、改善脑代谢、预防应激性溃疡、预防感染、止血、预防其他器官出血、营养支持等治疗,4 d 后患者意识转清。6 月 3 日(入院 8 d)起加用活血化瘀药物血栓通静脉滴注,每日 450 mg (头颅 CT 见图 1)。6 月 9 日(入院 14 d)复查头颅 CT (见图 2),与入院时比较可见血肿面积明显减小。

出院时患者意识清,无头晕、头痛、恶心、呕吐,右侧肢

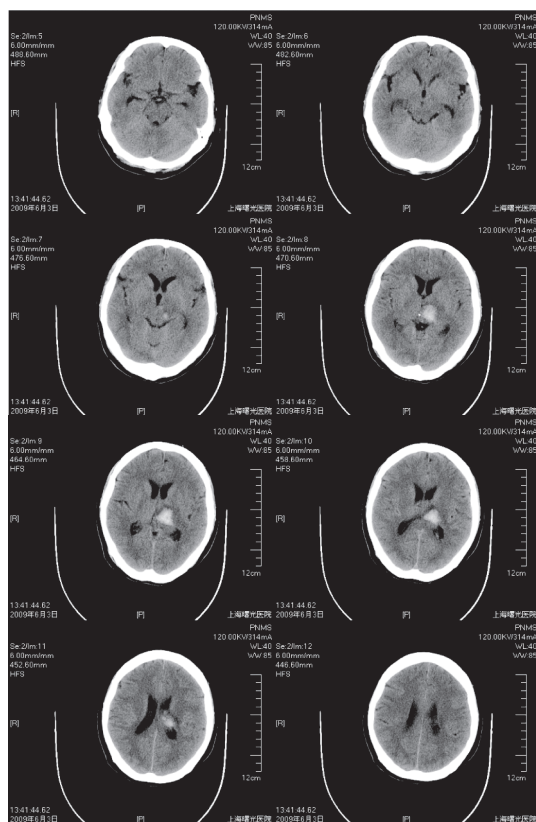


图 1 1 例 50 岁女性患者 6 月 3 日(入院 8 d) 头颅 CT

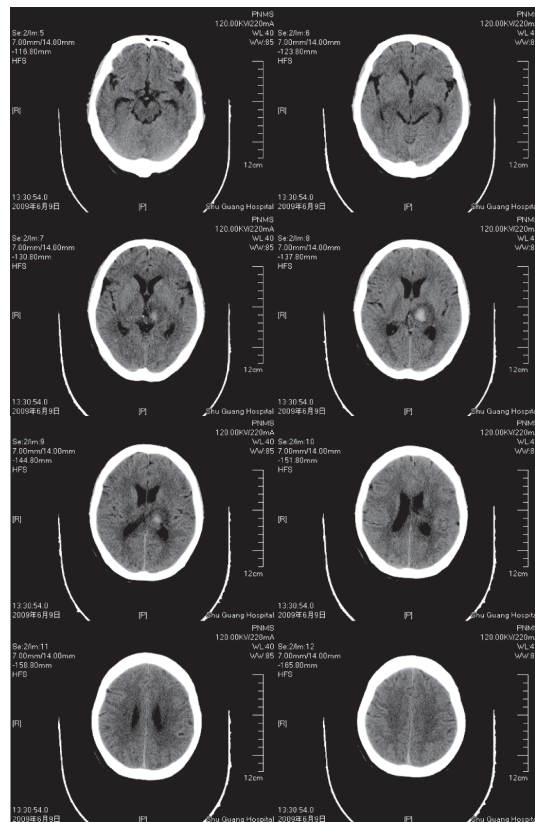


图 2 1 例 50 岁女性患者 6 月 9 日(入院 14 d) 头颅 CT

体无力,纳可,夜寐可,二便调,可在家人搀扶下行走。查体:神清,精神尚可,可自行坐起,言语含糊,对答切题,查体尚配合;双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,辐辏调节反射弱;双下肢无水肿;右上下肢肌力Ⅳ级,肌张力正常;左侧肢体肌力、肌张力正常;四肢病理征未引出。

2012 年 8 月 13 日出院后 3 年复诊,复查头颅 MRI 显示 T1、T2 有软化灶。患者可以自行行走,生活能完全自理。

6.2 案例分析:从早期活血化瘀治疗脑出血的理论角度出发。脑出血后局部产生的各种病理产物,可引起脑细胞损伤的“瀑布现象”(即损伤的延续性扩大,致神经功能不可逆的缺失),要阻止这种“瀑布现象”,关键在于及早祛除病因,纠正局部缺血、缺氧状态。这一理论为脑出血早期进行活血化瘀治疗提供了根据^[14]。

文献报道,自 20 世纪 80 年代起国内就提出了应用活血化瘀治疗 ICH,90 年代时用 CT 观察证实,活血化瘀药可加速血肿吸收及减轻脑水肿^[15]。相关研究发现,活血化瘀药的主要作用机制如下^[16-17]:①调节血管:通过抑制内皮素的异常释放而保护血管内皮细胞和血小板功能的完整性,解除脑损伤部位血管痉挛状态,提高脑血管的自动调节功能。②调节血液流变学:ICH 患者血液流变学多呈黏、浓、凝、聚的特点;活血化瘀药可抑制血小板聚集,调节止血与纤溶过程。③改善微循环:改善局部微循环,增强吞噬细胞的功能,促进血肿吸收。④降低颅内压:改善脑损伤部位毛细血管通透性,减少渗出,降低颅内压,既可迅速清除血肿,恢复脑神经功能,又可防止再出血。

本例患者在西医降颅压、修复脑神经及改善脑代谢等基础上,加用中药血栓通注射液静脉滴注。血栓通注射液又名田七人参注射液,以三七为主药。《本草纲目》云:“三七止血、散血、定痛。”《玉楸药解》云:“三七和营止血,通脉行瘀,行瘀血而敛新血。”三七有“止血神药”之称,止血而不留瘀,对出血兼有瘀滞者更为适宜。三七有抗血小板聚集、抗凝血酶和促进纤维蛋白溶解的作用。黄林强和曾红科^[18]在“钠-钾-氯同向转运蛋白-1 与脑水肿”一文中指出,离子通道、交换蛋白和转运蛋白的改变都与脑水肿相关。还有文献报道,血清中 ACTA 通过稳定细胞内 Ca^{2+} 浓度,解除脑血管痉挛,从而减轻继发性脑损伤^[10]。由此可见,离子浓度的改变对疾病的发生和转归起到了非常重要的作用。三七扩血管、降血压的作用主要与阻止 Ca^{2+} 内流有关,也能明显减少去甲肾上腺素引起的 Ca^{2+} 内流。本例患者体型瘦小,年达半百,正气渐衰,有气滞血瘀、舌脉佐证。应用血栓通既可止血、降颅压、促进血肿吸收及脑神经功能的恢复,又不留瘀。脑出血患者常有活动性出血,一般的活血化瘀药不具有止血

作用,三七具有止血和散血的双重功效,可预防活血化瘀药引起再出血的副作用。杨晖等^[19]对 2002 年 5 月至 2004 年 5 月早期运用活血化瘀治疗脑出血患者,并与西医常规治疗进行了对照观察,结果表明,在西医常规治疗脑出血的基础上,结合中医辨证施治,早期使用活血化瘀药,可明显提高临床疗效,促进患者的神经功能恢复。

参考文献

- [1] 马承泰.王左教授辨治脑出血急性期经验[J].四川中医,2001,19(2):5-6.
- [2] 魏江磊.中风热毒论[J].北京中医药大学学报,2003,26(1):7-11.
- [3] 赵海滨,郭玉海,左俊岭,等.中风病之内生热毒形成演变及特性初探[J].上海中医药杂志,2003,37(12):33-35.
- [4] 雷燕.络病理论探微[J].北京中医药大学学报,1998,21(2):18-23.
- [5] 包丽娟,刘宁,董静,等.自由基清除剂治疗脑出血的临床证据评价[J].卒中与神经疾病,2013,20(4):212-216.
- [6] 高传生,陈信东,王萍萍,等.依达拉奉联合七叶皂苷钠治疗脑出血的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(1):36-38.
- [7] 侯可强,丁宁,何广云.早期应用醒脑开窍针刺法改善急性硬膜下血肿术后患者神经和运动功能障碍的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(4):230-231.
- [8] 王杰松,芮耀诚.血管内皮细胞产生基质金属蛋白酶的作用与机制[J].国外医学生理病理科学与临床分册,2002,22(2):125-128.
- [9] 刘春梅,吴家骅,李珺.脑出血后继发血管源性脑水肿的机制研究[J].皖南医学院学报,2003,22(3):171-173.
- [10] 孙荣青,史晓奕,杨宏富,等.脑损伤程度与激活素 A 和 C-反应蛋白表达的相关性研究[J].中华危重病急救医学,2013,25(11):681-685.
- [11] 梁群,赵慧芳,朱永志.中西医结合对急性脑出血大鼠脑组织NSE、S100 表达的研究[J].中医药信息,2013,30(1):25-28.
- [12] 梁红艳.120 例急性中风病人舌象分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(6):561-562.
- [13] 郑肇良,符月琴.脑出血患者急性期舌象观察[J].海南医学,2010,21(9):94-97.
- [14] 宋宁,张玉.活血化瘀中药治疗急性期脑出血研究进展[J].西北国防医学杂志,2012,33(1):56-58.
- [15] 陈汝兴.应加强脑血管疾病活血化瘀治疗的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2000,7(3):131-132.
- [16] 刘力昌,李妍怡.活血化瘀在脑出血急性期的应用现状及前景[J].临床荟萃,2006,21(3):223-224.
- [17] 蒋林生,吴金秀,沈耀明,等.中西医结合早期使用活血化瘀中药治疗急性脑出血 40 例[J].中国中西医结合急救杂志,1998,5(7):289-291.
- [18] 黄林强,曾红科.钠钾氯同向转运蛋白-1 与脑水肿[J].中国危重病急救医学,2012,24(5):318-320.
- [19] 杨晖,何银辉,李向荣,等.早期运用活血化瘀治疗出血性中风临床观察[J].中国中医药信息杂志,2007,14(3):61-62.

(收稿日期:2013-05-13)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对论文中实验动物描述的有关要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物应符合以下要求:①品种、品系描述清楚;②强调来源;③遗传背景;④微生物学质量;⑤明确体质量;⑥明确等级;⑦明确饲养环境和实验环境;⑧明确性别;⑨有无质量合格证明;⑩有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);⑪所有动物数量准确;⑫详细描述动物的状况;⑬对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;⑭全部有对照,部分可采用双因素方差分析。