

• 综 述 •

活血利水法治疗脑出血研究概况

刘 泰* 张元侃

广西中医药大学第一附属医院, 广西壮族自治区南宁市东葛路 86—9 号, 530023)

基金项目: 广西自然科学基金项目(2011GXNSFA018180);

广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻 11107009—1—11)

* 通讯作者: liutai590216@163.com, (0771)5848502

[摘 要] 阐述了活血利水法治疗脑出血的理论研究、实验研究、临床应用进展情况, 并探讨目前存在的问题。着重介绍了活血利水方药的研究情况和临床疗效观察。研究显示, 活血利水中药对脑出血有较好的疗效, 可以有效地降低颅压, 消除血肿, 改善组织缺血缺氧等, 有利于促进神经功能及早恢复。

[关键词] 脑出血; 活血利水; 脑水肿; 综述

中风可以分为出血性中风和缺血性中风两大类。出血性中风即脑出血, 是中老年人的常见病、多发病, 其病死率、致残率高, 给家庭和社会增加了极大的负担。中医治疗中风已有数千年的历史, 其中活血利水法主要指应用活血利水的药物、方剂及含活血、利水成分的中药制剂达到祛瘀消肿目的的治疗脑出血的一种方法。近 10 年来, 活血利水法治疗脑出血取得了较大进展, 现将其研究现状概述如下。

1 活血利水法治疗脑出血的理论基础

脑出血的病机是脏腑功能失调, 气血逆乱, 脉络破损, 血溢脑脉之外而发病。中医认为, “离经之血便是瘀血”。脑络受损, 血溢脉外, 便成瘀血, 瘀血既为脑出血之病理基础, 又为脑出血之病理产物。明代王肯堂明确指出: “瘀则生水, 瘀则津外渗, 则成水也。”《血证论》中亦有记载: “瘀血既久, 化为痰水, 血病不离水, 水病不离血, 血积既久, 亦能化为水。”胡跃强等^[1]认为, 脑出血以后瘀血、痰饮、水浊壅塞互结形成脑中蓄血和脑内蓄水的病理变化, 发为脑水肿。治疗时必须兼顾祛瘀通络与利水泄浊, 只有瘀水两治, 方使络窍自通, 神机自复。周仲瑛^[2]认为, 瘀热阻窍是出血性中风急性期的病理基础, 火热与血瘀当是重要的始动病理因素, 热盛血逆, 上冲于脑, 发为卒中时, 瘀热势必进而化火、生风、酿痰(水), 三者互为因果、兼夹, 故治疗时需有所兼顾。李奎生^[3]总结脑出血病因主要是气血运行不畅, 瘀阻脑脉, 瘀痰阻碍气机, 闭塞清窍, 使病情加重, 故治疗上活血化瘀当放在首位。杨文明等^[4]总结脑出血后形成的局部血肿对周围组织的压迫, 从而在血肿

周围形成缺血水肿区, 造成脑组织缺血、缺氧、水肿等病理改变, 故治疗当活血利水、祛瘀消肿。吴子辉等^[5]认为, 瘀毒内结、水毒潴留为出血性中风急性期病情致笃的核心病机, 为病之根。故治疗当注意解毒利水为要, 对神经功能的缺损恢复有益。

2 活血利水法治疗脑出血的实验研究

运用活血、利水类中药及此类中药的有效成分提取物进行活血利水法的动物实验研究。刘泰等^[6-9]通过运用传统方剂五苓散加三七、丹参制成健神利水 I 号方与醒脑消肿胶囊进行脑出血的动物实验研究, 结果提示, 以活血利水药为主的健神利水 I 号方对实验性兔脑出血急性期的脑系数和脑含水量有降低作用, 并能提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力, 减轻细胞毒性, 保护血脑屏障, 对脑出血后脑水肿的脱水作用持久而安全, 有利于改善局部循环, 恢复灌注量, 增加组织耐缺氧能力。张永全等^[10]通过实验研究健神利水 I 号对脑出血急性期血液流变性 & 超氧化物歧化酶(SOD)的影响, 发现此方能提高 SOD 的含量, 从而达到保护脑细胞的作用, 药物通过扩张血管降低血液的高黏、高浓状态, 有利于脑组织的血液供应, 从而达到改善脑水肿、保护脑组织的作用。

脑组织中水通道蛋白 4(AQP-4)表达的调节被认为可以改善脑出血后水肿的吸收。动物实验证实, 三七、大黄、水蛭组成的中药复方能降低颅内压, 调控 AQP-4 的表达, 影响水肿的形成和吸收, 从而达到利水消肿的目的^[11]。张静等^[12]观察五苓散汤剂对 AQP-4 合成的影响, 结果表明, 五苓散可能是通过抑制 AQP-4 的变化, 减轻局部脑水肿, 减轻占

位效应对脑细胞的损伤,从而起到脑保护的作用。闫妍等^[13]观察利开灵(泽泻、石菖蒲、半边莲、桂枝)对脑出血大鼠脑 AQP-4 的影响,证实利开灵对脑组织 AQP-4 蛋白表达的调节可以减轻脑出血后神经细胞肿胀及脑水肿,说明散瘀利水解毒的方法在有效保护脑出血后脑组织有重要作用。常富业等^[14]则将利开灵用于实验性脑出血脑水肿大鼠,观察其对脑水肿的干预效果。结果表明,利开灵可促进血肿吸收,改善血肿周围的缺血、缺氧,减轻脑水肿,具有明显的神经保护作用,从而有效地治疗急性脑出血。

崔向宁等^[15-16]通过动物实验观察活血利水中药对脑出血大鼠脑组织肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 AQP-4 表达的影响,结果表明,活血利水中药可以明显抑制脑组织 TNF- α 和 AQP-4 的表达,能够改善微循环,减轻脑水肿,提示 TNF- α 和 AQP-4 可能成为活血、利水中药通过抗炎来减轻脑水肿的共同作用靶点。郭志松等^[17]通过动物实验比较,大鼠脑出血血肿周围脑组织 TNF- α 表达水平明显升高,促使白细胞聚集、黏附、浸润,引发炎症反应,造成脑水肿、脑损伤。实验结果表明,三七总皂苷对大鼠脑出血后神经细胞损伤具有保护作用,其机制可能与减少神经元的调亡有关。李妍等^[18]通过实验探讨活血利水中药对脑出血大鼠蛋白激酶受体-1 (PAR-1) 表达的影响,实验表明活血、利水中药均能降低脑出血大鼠脑组织含水量,抑制 PAR-1 的表达,提示活血利水中药通过抗凝血酶的作用减轻脑水肿,促进神经功能恢复。

3 活血利水法治疗脑出血的临床研究

目前活血利水法的实施主要包括应用活血利水的药物、方剂及含活血、利水成分的中药制剂进行疾病的治疗,关于此法治疗脑出血已有许多临床报道。王薇^[19]通过运用路路通注射液(主要成分为三七总皂苷)治疗脑出血,检测患者基质金属蛋白酶-9 (MMP-9),研究其与脑出血后脑水肿的关系,认为三七总皂苷可以抑制 MMP-9 的表达,以致降低血脑屏障的损害,改善微循环,减轻局部脑水肿。赵永辰等^[20]运用活血通利饮(桃仁、红花、生地黄、当归、泽兰、益母草、泽泻、枳实、郁金、大黄、三七、水蛭)治疗急性脑出血 85 例,刘泰等^[21]提出的健神利水 I 号方(茯苓、猪苓、泽泻、白术、桂枝、三七、丹参)治疗脑出血急性期脑水肿 60 例。两者的临床观察均反映出运用活血利水法治疗急性脑出血患者的神经功能缺损程度、生活能力状态评分、治疗效果较单

纯常规西医治疗疗效显著,脑水肿减轻,颅内压降低更显著,并可减少甘露醇的用量、降低肾毒性,有利于促进神经功能及早恢复。

林安基等^[22]对急性脑出血运用破瘀醒神、化痰消水法(大黄、水蛭、石菖蒲、泽泻、冰片等)进行治疗,结果表明,该方法有利于加快血肿的吸收,对血液流变学有较好的改善作用。邓根飞^[23]使用活血利水通窍方(水蛭、大黄、三七、牛膝、赭石、石菖蒲、葛根、茵陈、白茅根、白术)观察活血利水方药治疗出血性中风 76 例的疗效,结果表明,活血利水中药对治疗急性脑出血有效,可以减轻患者神经功能缺损程度,提高患者的生活质量。王德学^[24]运用活血通脉汤治疗脑出血 60 例,临床观察表明,运用活血利水类中药方剂配合西医常规脱水、降颅压的治疗能更加减轻脑水肿,改善循环,有利于神经功能的恢复。

高树良等^[25]研究利水逐瘀法治疗高血压性脑出血颅内压增高。治疗组在西医常规治疗的基础上加用中药(益母草、泽兰、车前子、地龙、三七、水蛭)与使用西医常规治疗的对照组比较,结果表明治疗组在脑水肿减轻、颅内压降低方面比对照组更明显,甘露醇用量亦明显减少,从而降低了大剂量甘露醇对肾脏的毒副作用,促进了神经功能及早恢复,降低了死亡率、致残率。朱之国等^[26]使用中药活血利水治疗脑出血 45 例,提示本方法有利于急性脑出血患者临床症状的改善及神经功能恢复。吴俊等^[27]运用逐瘀通络的方法治疗急性脑出血 36 例,患者的神经功能改善情况、总有效率等均高于西医对照组,表明此法对急性脑出血患者血肿的溶解和吸收、防止再出血和出血后继发脑梗死有重要意义。袁洛平等^[28]在外科微创血肿清除术的基础上加用逐瘀利水汤治疗急性脑出血,通过微创清除血肿压迫,配合活血利水的方法可以提高临床疗效,加速血肿吸收,促进脑循环,提高抗氧化能力,改善神经组织的缺血、缺氧及坏死状况。

4 讨论与展望

4.1 脑出血运用活血利水法的安全性与时限窗

脑出血后仍存在着活动性出血,而活血利水法是否会加重出血、何时运用活血利水药的时间窗等问题研究者仍有许多分歧。有研究^[29]认为,脑出血后 1 周应用活血利水类药物是安全的,未出现再出血及血肿增大。杨万章等^[30-31]指出,出血即时不宜用活血类药物,应在发病 24h 后且生命体征平稳、无上消化道出血等并发症的情况下开始应用。在发病

后超早期或早期,更主张及时通腑醒神,在没有临床大样本的研究下不主张侥幸在超早期运用活血类药物。陈晶等^[32]探讨中药在超早期治疗脑出血的安全性问题时认为,目前的研究对于纳入病例的时间要求多不够严格,尚缺少在脑出血超早期使用活血祛瘀、利水消肿药物的有效证据,使用仍需谨慎。

综合近年来的文献报道情况,目前普遍以发病24h作为使用活血化瘀、利水消肿类药物的条件之一,同时在临床应根据患者的病情变化、有无并发症辨证运用药物,并注意监测生命体征,维持好基本的水电解平衡,协调好营养、护理、康复等工作。

4.2 活血利水法治疗脑出血的疗效评价

目前活血利水法治疗脑出血的临床研究疗效较满意,但由于缺乏足够的随机对照试验,现有的文献对于运用活血利水类药物治疗脑出血后的随访情况、长期生存情况、神经功能恢复情况还缺乏详尽的追踪报道,不利于全面客观的评价疗效,而活血化瘀法的Meta分析和系统评价在一定程度上为活血利水法的进一步研究提供了支持。张晓云等^[33]对活血化瘀中药复方在脑出血的治疗进行系统评价,认为活血化瘀中药复方可以改善脑出血后瘀血与水肿情况,对改善患者神经功能缺损有帮助。陈俊等^[34]对活血化瘀中药复方治疗脑出血病死率进行系统评价,认为活血化瘀法短期内有助于降低脑出血的病死率。郭建文等^[35]对活血化瘀中药复方治疗脑出血进行Meta分析指出,虽然临床报道均反映出活血等方法在脑出血的治疗中可能有效,但应按照国家中风研究的标准设计临床方案,进行严格的、多中心、大样本的随机双盲对照试验,以提供更具有说服力的证据。因此认为,只有通过规范的循证证据的研究,才能切实地提高活血利水法在脑出血治疗运用中的疗效与发展。

综上所述,虽然活血利水法治疗脑出血的研究取得了较大进展,但由于患者个体差异、病情、发病时间各异,尚缺乏高质量的证据,亦缺乏与手术治疗的疗效进行对比。因此,今后还需要通过规范严格的多中心大样本随机双盲对照试验和临床研究,对活血利水法的机制与疗效进行进一步的探讨与科学的评估,并结合中医辨证施治的特点,多方面挖掘活血利水方剂、药物的潜能,为进一步提高治疗效果提供依据。

参考文献

[1] 胡跃强,胡玉英,刘泰.活血利水法治疗急性脑出血水肿

期研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(8):963-964.

[2] 周仲瑛.凉血通瘀法治疗出血/缺血两类中风的浅识[J].南京中医药大学学报,2011,27(2):101-123.

[3] 李奎生.论活血化瘀法在中风治疗中的地位[J].现代中西医结合杂志,2004,13(13):1802-1803.

[4] 杨文明,李庆利.活血化瘀法在急性脑出血治疗中的地位与作用[J].中医药临床杂志,2010,22(11):944-947.

[5] 吴子辉,吴林.毒为出血性中风至笃之本[J].广西中医药,2005,28(1):49-50.

[6] 刘泰,唐宇平,吕晶.传统方剂五苓散加减后2种复方制剂对细胞毒性脑水肿的作用[J].中国临床康复,2006,10(11):53-55.

[7] 刘泰,唐宇平,曾祥发,等.传统方剂五苓散加减后的2种复方制剂对血脑屏障保护作用比较[J].中国临床康复,2006,10(15):168-170.

[8] 刘泰,唐宇平,曾祥发,等.健神利水I号与醒脑消肿胶囊对脑出血急性期细胞毒性脑水肿作用的实验研究[J].中医杂志,2001,42(增刊):62-65.

[9] 刘泰,唐宇平,曾祥发,等.健神利水I号与醒脑消肿胶囊对血管源性脑水肿治疗作用的实验研究[J].中医杂志,2003,44(5):382-383.

[10] 张永全,刘泰,陆晖,等.健神利水I号对脑出血急性期血液流变性及超氧化物歧化酶的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(5):273-274.

[11] 李妍,崔向宁,陈泽涛,等.活血化瘀中药对脑出血大鼠脑组织含水量及AQP4表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):153-156.

[12] 张静,高淑娴.五苓散对脑出血大鼠TNF表达的影响[J].中国民族民间医药,2009,18(6):23.

[13] 闫妍,张允岭,常富业,等.利开灵对脑出血后大鼠脑水肿水通道蛋白-4表达的影响[J].北京中医药大学学报,2011,34(2):100-103.

[14] 常富业,王永炎,高颖,等.开通玄府对大鼠实验性脑出血脑水肿的效应研究[J].中医药学刊,2005,23(10):1784-1787.

[15] 崔向宁,李玉波,李妍,等.活血、利水中药对脑出血大鼠脑组织肿瘤坏死因子- α 、核转录因子- κ B及水通道蛋白-4表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(2):203-208.

[16] 崔向宁,尹岭,王玉来,等.活血利水中药对实验性脑外伤大鼠脑组织AQP-4表达的影响[J].北京中医药大学学报,2008,31(7):474-477.

[17] 郭志松,邵换璋.三七总皂甙对脑出血大鼠的神经保护作用[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(11):42-44.

[18] 李妍,崔向宁,陈泽涛,等.活血及利水中药对脑出血大鼠脑水肿及PAR-1表达的影响[J].中华中医药杂志,

2012,27(3):686-688.

- [19]王薇.三七总皂苷对脑出血患者血肿吸收及血浆基质金属蛋白酶-9的影响[J].中草药,2011,42(5):963-965.
- [20]赵永辰,王涛,高月平.活血通利饮治疗急性脑出血临床观察[J].中华中医药杂志,2010,25(10):1697-1699.
- [21]刘泰,甘照孺,陆晖,等.健神利水I号治疗急性脑出血急性期脑水肿60例临床研究[J].中医杂志,2003,44(2):108-110.
- [22]林安基,孟庆刚,王永炎.破瘀醒神、化痰消水法治疗急性脑出血临床观察[J].中国中医急症,2006,15(1):1-2.
- [23]邓根飞.活血利水方药治疗出血性中风76例疗效观察[J].中医药临床杂志,2011,23(7):579-580.
- [24]王德学.活血通脉汤治疗脑出血60例[J].河南中医学院学报,2006,21(5):43.
- [25]高树良,王晋朝,陈玉芹,等.利水逐瘀法治疗高血压性脑出血颅内压增高临床研究[J].河北中医,2002,24(4):243-245.
- [26]朱之国,郭相河,刘尊秀.中药活血利水治疗脑出血45例[J].辽宁中医杂志,2005,32(8):798.
- [27]吴俊,何力.逐瘀通络汤治疗急性出血性脑卒中36例的临床观察[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(6):471-472.
- [28]袁洛平,洪秀珍,张遐智.微创血肿清除术配合中药逐瘀利水汤治疗急性脑出血61例[J].陕西中医学院学报,2009,32(5):12-14.
- [29]黄小萍,陆耀军.丹参粉针治疗急性脑出血的疗效观察[J].实用医学杂志,2007,23(19):3085-3086.
- [30]杨万章.出血性中风活血化癥法应用时间窗探讨[J].中国医药学报,2002,17(12):743-745.
- [31]杨万章,张志兰,张敏,等.再论脑出血后继续出血及活血化癥时间窗问题[J].中西医结合心脑血管病杂志,2004,2(11):662-665.
- [32]陈晶,于征森.活血祛瘀法治疗急性脑出血安全性探讨[J].中国中医急症,2005,14(11):1073-1074.
- [33]张晓云,陈骏.活血化癥中药复方治疗急性脑出血神经功能缺损系统评价[J].中国中医急症,2011,20(7):1106-1195.
- [34]陈骏,张晓云.活血化癥中药复方治疗急性脑出血病死率的系统评价[J].中国中医急症,2011,20(8):1273-1275.
- [35]郭建文,刘明洁.活血化癥中药及复方治疗急性脑出血的Meta分析[J].中日友好医院学报,2001,15(5):283-286.

(收稿日期:2012-01-18;修回日期:2012-04-25)

[编辑:崔京艳]



宣传党和国家中医药方针政策
交流各地中医药工作管理经验
介绍名家学术思想及临床经验
普及中医药预防医疗保健知识
促进行业政治与精神文明建设

及时报道中医药行业发展动态
有效推广中医药科学研究成果
指导服务百姓就医与科学用药
弘扬传播中医药优秀传统文化
推动中医药现代化及走向世界

中国中医药报

让我们与中医药一起深呼吸

2013

中国中医药报 周一、三、四、五出版 请速到当地邮局订阅
邮发代号:1-140 定价:1.00元/份 半年:97.5元 全年:195元
地址:北京市朝阳区北沙滩甲4号
邮编:100192 征订咨询热线:010-64854538

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>