

# 活血化瘀法治疗脑出血作用机制实验研究进展

王丽琴, 安娜, 田超, 袁梦晨, 张涵莱, 孙逸坤, 高永红\*

(北京中医药大学东直门医院, 中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京 100700)

**[摘要]** 脑出血(ICH)是指原发性非外伤性脑实质内出血,是常见的脑血管疾病之一,其发病率高,发展迅速,恢复慢且致残率高。脑出血后脑组织发生一系列病理变化,如脑内局部血肿及其占位效应、继发脑水肿、脑细胞死亡及血脑屏障破坏等,从而引发脑损伤,导致神经功能缺损,严重影响患者生存质量,甚至危及生命。因此,寻找有效的治疗方法及药物,探索其改善神经功能的靶点及机制,减轻后遗症,提高患者的生存质量具有重要的意义。中医理论认为脑出血属于“离经之血”,离经之血即为瘀血,因此,活血化瘀法在治疗脑出血中广泛应用,成为出血性中风的常规疗法。近年来学者运用现代科学方法对活血化瘀药物进行了广泛的研究,对于其作用机制进行深入探讨,发现活血化瘀法对脑出血后的一系列生理病理变化过程起着关键的干预作用,在血肿清除和改善微循环、降低死亡率和致残率方面有显著疗效。文章总结近五年活血化瘀药(三七、丹参、水蛭),方剂(补阳还五汤、抵挡汤、脑血疏口服液、通窍活血汤等)及复方注射液(丹红注射液)治疗脑出血的作用靶点,从促进血肿吸收、减轻脑水肿、减少细胞凋亡、促进血管新生、抑制炎症反应、促进神经组织的修复和再生等方面论述了活血化瘀中药治疗脑出血的实验研究进展,对其治疗作用机制进行总结,为临床运用活血化瘀法治疗脑出血及其现代科学研究提供科学依据。

**[关键词]** 活血化瘀; 脑出血; 细胞凋亡; 血脑屏障

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)05-0220-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192223

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190801.1140.005.html>

**[网络出版时间]** 2019-08-01 13:25

## Mechanism of Therapeutic Methods for Activating Blood and Removing Blood Stasis in Treatment of Cerebral Hemorrhage

WANG Li-qin, AN Na, TIAN Chao, YUAN Meng-chen, ZHANG Han-lai, SUN Yi-kun, GAO Yong-hong\*

(Key Laboratory for Chinese Internal Medicine Co-constructed by Ministry of Education and Beijing Municipality, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** Intracerebral hemorrhage (ICH) refers to the primary non-traumatic parenchymal hemorrhage, which is one of the common cerebrovascular diseases, with a high incidence, rapid development, slow recovery and high disabling rate. After intracerebral hemorrhage, a series of pathological changes occur in the brain tissue, such as local hematoma and its space occupying effect, secondary cerebral edema, death of brain cells and destruction of blood-brain barrier, which may lead to brain injury and neurological defects, seriously affect the quality of life of patients, and even endanger the life. Therefore, it is great medical value to find effective therapeutic methods and drugs, explore the mechanisms and targets for improving neurological function, reduce sequelae and improve the quality of life of patients. According to the theory of traditional Chinese medicine (TCM), cerebral hemorrhage belongs to "abnormal flow of the blood", which equals to blood stasis. In recent years, scholars conducted extensive research on drugs for promoting blood circulation to remove blood stasis with modern scientific methods, and made in-depth discussion for the mechanism, and found that therapies for activating blood and removing blood

**[收稿日期]** 20190408(026)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81673899);国家重点研发计划项目(2018YFC1705005)

**[第一作者]** 王丽琴,在读硕士,从事中医药防治心脑血管疾病应用基础研究,E-mail:1262246695@qq.com

**[通信作者]** \*高永红,博士,研究员,从事中医药防治心脑血管疾病应用基础研究,E-mail:gaoyh7088@163.com

stasis, plays a key role in intervening a series of physiological and pathological changes after cerebral hemorrhage, with significant curative effects in removing hematoma, improving the microcirculation and reducing the mortality and morbidity. This article summarized drugs for promoting blood circulation to remove blood stasis (Notoginseng Radix et Rhizoma, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, Hirudo), formulas (Buyang Huanwu Tang, Didangtang, Naoxueshu oral liquid, Tongqiao Huoxuetang) and compound injections (Danhong injection) for the treatment of cerebral hemorrhage targets, and discussed the experimental research progress TCM for promoting blood circulation to remove blood stasis in treatment of cerebral hemorrhage in terms of promoting hematoma absorption, reducing brain edema and apoptosis, promoting angiogenesis, inhibiting the inflammatory response, and promoting the repair and regeneration of nerve tissue in nearly five years, and summarized the therapeutic mechanism, so as to provide scientific basis for clinical application of the therapeutic methods for activating blood and removing stasis to treat cerebral hemorrhage and the modern scientific research.

[Key words] blood circulation; intracerebral hemorrhage; cell apoptosis; blood brain barrier

心脑血管疾病的发病率位居世界之首,脑出血(ICH)是脑卒中严重的亚型。全球每年有 200 多万人发生 ICH,死亡率高达 32%~50%<sup>[1-2]</sup>。ICH 发生后的病理损害过程较为复杂,肿瘤、淀粉样血管病等均为其潜在病因,血肿形成后引起血凝块收缩、炎症、凝血酶激活、红细胞溶解等病理变化导致脑水肿;脑水肿形成后颅内压增高,引起脑疝;凝血酶释放激活补体系统,产生自由基,引起炎症反应<sup>[3-4]</sup>。ICH 后水肿、炎症等共同引起脑组织损伤、细胞凋亡,最终导致神经功能障碍。临床上虽然可通过手术清除血肿造成的机械性压迫,但由于内科药物治疗局限而缺乏突破性进展。

ICH 属于中医学“中风”范畴,其病因为虚、风、火、痰、瘀、气六端。出血与梗塞均由风火作用于玄府所致,玄府乃气升降出入之道路门户,风火之邪侵犯玄府则使其开合太过,通利过度,津液外渗,形成水浊阻碍周围脑络,继为瘀血,故其病机为“浊毒损伤脑络”<sup>[5]</sup>。ICH 超急期多为火热夹瘀证;急性期津液外渗,形成水浊,导致瘀水互结;恢复期及后遗症期邪退正衰,为虚实夹杂,如气虚瘀痹、经脉失畅或瘀痹经脉、肝肾亏虚,风阳上扰、瘀痹于络<sup>[6]</sup>。关于 ICH 的中医治法,主要以祛邪、开窍、通腑为主,包括通腑泄浊、清热醒神、活血化瘀、豁痰开窍等治法<sup>[7]</sup>。而中医认为瘀血贯穿于 ICH 的整个过程,瘀血既为 ICH 后各种病理变化形成的基础,又是病理产物<sup>[8]</sup>;清·唐容川的《血证论》中阐述“瘀血不去,则出血不止,新血不生”,故凡血证总以去瘀为要。研究表明,活血化瘀法在临床上对于中风具有一定疗效,能明显改善神经功能评分,促进血肿吸收,减轻脑水肿,降低致死率与致残率<sup>[9-12]</sup>,还可增加脑血流量,改善脑部微循环从而促进患者的认知功能恢

复,减轻后遗症<sup>[13-14]</sup>。现代实验研究已初步证明活血化瘀法治疗 ICH 的科学性,进一步探索其作用靶点及机制具有重要意义。本研究从活血化瘀法治疗 ICH 的机制角度出发总结了近年来活血化瘀中药改善 ICH 的实验研究进展,明确目前该法在 ICH 中的作用部位及其机制,为活血化瘀治疗 ICH 提供了科学依据。

## 1 促进血肿吸收

ICH 后血肿机械性压迫、占位效应造成直接性脑损伤。有效的血肿清除和/或促进血肿吸收,有助于去除血肿产生的毒性成分、限制炎症损伤并促进神经元功能恢复<sup>[15]</sup>。脑血疏口服液在治疗 ICH 后 4~14 d 可通过抑制凝血酶活化达到明显的吸收血肿的效果<sup>[16]</sup>;在 ICH 急性期能明显改善大鼠脑内血肿程度,推测其所含水蛭的活性组分可抑制凝血酶活性从而减少凝血以保证血肿吸收<sup>[17]</sup>。

## 2 减轻脑水肿

脑水肿是 ICH 后最严重的继发性损伤之一。引起脑水肿的原因有很多,从超早期血块收缩,血清成分析出、红细胞溶解,到血脑屏障破坏、炎症反应等各个环节都参与脑水肿的形成<sup>[18]</sup>,故减轻脑水肿是保证 ICH 患者生存及预后的重要环节。李萍<sup>[19]</sup>发现出血性中风方(生蒲黄、生大黄、水蛭、虻虫、三七粉、石菖蒲、瓜蒌、龟板胶)通过抑制白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达减轻炎症反应,降低脑水肿程度,在给药 3 d 后效果显著。张亚红等<sup>[20]</sup>研究发现脑血疏口服液可以在 ICH 后 3, 7 d 明显抑制血脑屏障(BBB)的开放,阻止水液进入脑组织。赵雪松等<sup>[21]</sup>研究表明三七总皂苷在 ICH 急性期 24, 48, 72 h 可明显下调血肿周围脑组织蛋白酶激活受体-1(PAR-

1), 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达, 减轻脑水肿。张智慧<sup>[22]</sup>发现通窍活血汤能在 ICH 后 1 周时减少脑组织含水量, 减轻炎症细胞浸润, 其内在机制可能为降低丙二醛 (MDA) 的作用, 提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 清除氧自由基, 促进脑源性神经生长因子 (BDNF) 的表达, 降低神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 的表达。

### 3 减少细胞凋亡

ICH 后局部脑组织缺血缺氧诱发神经细胞凋亡, 导致神经功能损害。活血化瘀法可通过调控多条信号通路抑制细胞凋亡。仇志富等<sup>[23-24]</sup>在治疗 ICH 35 d 后检测细胞凋亡变化、组织含水量、血脑屏障通透性, 发现补阳还五汤可上调自噬相关蛋白 (Beclin-1), 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K), 蛋白激酶 B (Akt), 基质细胞衍生因子-1 (SDF-1), CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 等蛋白的表达, 激活 CXCR4/PI3K 自噬轴信号传导通路激发细胞自噬活动、调控细胞自噬状态, 还可调控凋亡相关基因 B 细胞白血病-2 (Bcl-2), 促凋亡蛋白 Bax 的阳性表达, 激活 PI3K/Akt 信号转导通路, 抑制细胞凋亡, 降低 BBB 通透性; 抵挡汤在作用于细胞凋亡模型 7 d 后也可通过激活 PI3K/Akt 信号传导通路, 减少细胞凋亡数量<sup>[25]</sup>, 卢靖<sup>[26]</sup>也证明抵挡汤细胞凋亡方面的作用; 水蛭素作用的信号通路则可能是 Janus 激酶 2/信号传导及转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路, 并在 72, 120 h 发挥作用<sup>[27]</sup>; 抵挡汤处理葡萄糖剥夺 (OGD) 诱导的细胞损伤模型 48 h 后可减少其损伤和凋亡, 其机制为阻断葡萄糖调节蛋白 78-肌醇需求酶/蛋白质激酶 RNA-样 ER 激酶 (GPR78-IRE1/PERK) 信号通路, 抑制内质网应激,  $Ca^{2+}$  超载, 增加细胞活力和减少乳酸脱氢酶的释放, 保护神经元<sup>[28]</sup>。另外, 活血化瘀法调节多种因子的表达。梁群等<sup>[29]</sup>研究表明中风 1 号 (水蛭、生大黄、泽泻、三七粉、生地黄) 明显调控急性期 (3 d) 凋亡基因 Bcl-2, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达, 减少细胞凋亡; 张静<sup>[30]</sup>依据破血化瘀、填精补髓法治疗 ICH 5 d 后检测细胞凋亡变化, 发现出血性中风方通过增加热休克蛋白 70 (HSP70) 的表达可维持神经细胞内结构的稳定性, 抑制神经细胞凋亡; 陈博等<sup>[31]</sup>研究发现脑血疏口服液可在 ICH 急性期 (6 h, 1, 3 d) 抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3) 的表达, 促进海马神经元的存活; 胡勇等<sup>[32]</sup>发现脑血疏口服液可减少 ICH 6 h 血肿周围半暗带细胞的凋亡数量, 下调多种细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6)

的参与和表达, 抑制神经元凋亡。

### 4 促进血管新生

ICH 后, 血管新生是重要的修复过程, 通过血管新生建立微血管系统, 促进氧和代谢物交换以及清除坏死碎片, 有助于大脑功能恢复<sup>[33]</sup>。血管内皮生长因子 (VEGF), 碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF), 核转录因子 (NF)- $\kappa$ B 等共同参与血管生成<sup>[34-35]</sup>。杨阿莉等<sup>[36]</sup>证明补阳还五汤在 ICH 后 7~28 d 均可通过增加新生血管整合素  $\alpha_1\beta_1$  和  $\alpha_1$  亚基的表达, 保持新生血管稳定, 有利于损伤区微血管系统的重建。补阳还五汤通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 磷酸化, 促进血管生成, 在 ICH 后急性期的 3, 7 d 治疗效果显著<sup>[34]</sup>。赵红领等<sup>[37]</sup>研究发现活血化瘀药丹参的单体丹参酮 II<sub>A</sub> 在 ICH 后 15 d 时可显著上调血肿周围脑组织 VEGF 的表达, 增强微血管的抗损伤能力从而减少血管损伤。丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠通过调节血管内皮钙黏蛋白 (VEC) 的动力学和三磷酸鸟苷 (GTP) 结合蛋白 A (RhoA)/Rho 相关蛋白激酶 (ROCK) 通路介导的细胞收缩力, 稳定内皮细胞完整性, 防止阿托伐他汀诱导的斑马鱼脑出血<sup>[38]</sup>。

### 5 抑制炎症反应

炎症反应是 ICH 后机体对抗脑损伤的重要防御机制, 但剧烈的炎症反应会加剧脑组织损伤。血肿释放凝血酶、小胶质细胞活化, 炎症细胞聚集, 脑细胞死亡产生的大量自由基等过程共同参与炎症反应的发生<sup>[39]</sup>。宁培云等<sup>[40]</sup>验证了丹红注射液在实验 1, 3, 5, 7 d 时可降低炎症相关因子 TNF- $\alpha$ , C 反应蛋白 (CRP), IL-6 在血清中的释放。闵静等<sup>[41]</sup>发现三七总皂苷降低 IL-1, TNF- $\alpha$  的表达, 减少损伤时自由基生成, 增加体内自由基清除剂谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px), SOD 的表达, 增加脑组织抗氧化功能。还有研究发现三七总皂苷可能通过抑制炎症因子 IL-6, MMP-9 的释放, 减少各种炎症细胞的扩散与浸润, 从而降低血脑屏障的通透性, 改善神经功能<sup>[42]</sup>。三七皂苷可以直接抑制促炎因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  超表达调控的抗炎因子 IL-10 的表达, 从而防止神经损伤<sup>[43]</sup>。

### 6 促进神经组织的修复和再生

神经组织修复包括中枢神经系统的恢复及结构和功能的重组、神经细胞再生及调节<sup>[43]</sup>。此过程与 ICH 患者的预后密切相关, 决定患者后期的生活质量。益气活血方中风醒脑液 (生附子、生南星、甘遂、川芎、三七粉) 可上调生长相关蛋-43 (GAP-43) 的表达, 促进神经结构重建, 干预后 3 d 为最佳治疗

时间点<sup>[44]</sup>。出血性中风方在 ICH 后 7 d 时能明显促进 BDNF, SOD, 干细胞相关基因巢蛋白 (Nestin) 的阳性表达, 进而修复病灶周围神经组织并参与其再生; 还有研究发现此方可上调神经元细胞膜上 BDNF, 酪氨酸激酶 B (TrkB) 及 VEGF 蛋白的表达, 来达到修复损伤神经元的目的<sup>[45]</sup>。张毅等<sup>[46-47]</sup>研究发现丹参酮 II<sub>A</sub> 在 ICH 后 7, 14 d 时可通过增加 Nestin, 神经干细胞 (Neun), 溴脱氧尿苷 (BrdU) 阳性细胞的数量来诱导 ICH 大鼠出血灶周围内源性神经干细胞增殖分化并明显改善神经功能。白华静等<sup>[48]</sup>研究发现三七总皂苷在给药 3, 7 d 时通过增强前脑成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的表达促进前脑侧脑室室管膜下区 (SVZ) 细胞增殖和分化, 从而促进新生细胞向星形胶质细胞和神经元的分化并向病灶周围迁移。补阳还五汤可通过下调大鼠白血病抑制因子 (LIF) 的表达, 抑制 ICH 后的神经胶质

瘢痕的产生, 从而促进神经突的生长<sup>[49]</sup>。利用长链非编码 RNA (lncRNA) 和信使 RNA (mRNA) 芯片来鉴定差异表达基因, 发现补阳还五汤可减少血红蛋白复合物的生成、降低氧转运体活性从而减少氧转运、纠正丙酮酸的代谢紊乱, 从而多方面发挥神经功能保护作用<sup>[50]</sup>。补阳还五汤还可显著调控 ICH 后损伤区域脑组织中的 12 个转运 RNA (tRNA), 促进神经功能恢复<sup>[51]</sup>。三七皂苷可能通过抑制神经突增长抑制剂 (NgR1), RhoA, ROCK2 的过表达, 在 OGD 诱导损伤的人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 细胞模型中发挥神经保护作用从而促进神经再生<sup>[52]</sup>。

据以上综述得出活血化瘀药、中药复方及注射液对于 ICH 的治疗涉及多方位, 多靶点, 作用机制复杂多样, 可从各个方面对 ICH 患者的神经功能起到保护和改善作用。见表 1。

表 1 活血化瘀治疗 ICH 相关实验研究

Table 1 Experimental study on treatment of ICH with therapeutic methods for promoting blood circulation and removing blood stasis

活血化瘀药物	方剂组成	作用靶点	机制
补阳还五汤 <sup>[22-23, 33, 35, 48-50]</sup>	黄芪、当归、赤芍、西红花、川芎、地龙、桃仁	整合素 $\alpha_1$ 亚基, $\alpha_1\beta_1$ , Beclin-1, PI3K, Akt, CXCR-4, SDF-1, Bcl-2, Bax, VEGFR2, LIF	改善血脑屏障通透性、降低脑水肿, 调控细胞自噬状态、减少细胞凋亡, 抑制神经胶质瘢痕、促进神经突的生长, 促进血管新生, 减少血红蛋白复合物的生成
抵挡汤 <sup>[24-25, 27]</sup>	水蛭、虻虫、桃仁、大黄	PI3K, Akt, GPR78, IRE1, PERK	提高体外神经细胞凋亡模型细胞的存活率, 减少脑细胞凋亡
出血性中风方 <sup>[18, 29, 44]</sup>	生蒲黄、生大黄、水蛭、虻虫、三七粉、石菖蒲、瓜蒌、龟板胶	HSP70, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , BDNF, TrkB, VEGF	促进血肿吸收, 降低脑水肿程度, 减少脑细胞凋亡, 减轻炎症反应, 维持神经细胞内结构的稳定性
脑血疏口服液 <sup>[15-16, 19, 30-31]</sup>	黄芪、水蛭、牡丹皮、石菖蒲、大黄、牛膝、川芎	TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, Caspase-3, BBB, PL	促进血肿吸收, 抑制 BBB 开放, 减轻脑水肿, 调控半暗带细胞凋亡、促进海马神经元的存活
三七总皂苷 <sup>[20, 40-42, 47, 51]</sup>	三七的主要活性成分	PAR-1, MMP-9, IL-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ , SVZ 细胞, PCNA, $\beta$ -III 型微管蛋白 (Tuj-1), GFAP, bFGF, GSH-PX, SOD, MDA, NgR1, RhoA, ROCK2	降低 BBB 通透性、减轻脑水肿, 减轻炎症反应, 促进神经再生、促进新生细胞向星形胶质细胞和神经元的分化并向病灶周围迁移
丹参酮 II <sub>A</sub> , 丹参酮 II <sub>A</sub> 磺酸钠注射液 <sup>[37, 45-46]</sup>	-	Nestin, Neun, BrdU, NSE, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, VEC, ROCK	稳定内皮细胞完整性, 减少血管损伤, 诱导神经干细胞增殖分化
水蛭素 <sup>[26]</sup>	-	JAK2 ( p-JAK2 ), STAT3, ( p-STAT3 )	减少细胞凋亡, 减轻脑水肿
丹红注射液 <sup>[39]</sup>	丹参酮、丹参酸、丹参酚酸、西红花黄色素、西红花酚苷、儿茶酚	NF- $\alpha$ , IL-6, CRP	减轻炎症反应
通窍活血汤 <sup>[21]</sup>	川芎、赤芍、西红花、桃仁、人工麝香、大枣、老葱、生姜、黄酒	MDA, NSE, SOD, BDNF	减轻脑水肿, 清除氧自由基, 保护神经细胞
中风醒脑液 <sup>[43]</sup>	生附子、生南星、甘遂、川芎、三七粉	GAP-43, 细胞骨架蛋白 Arc	促进神经结构重建
中风 1 号方 <sup>[28]</sup>	水蛭、生大黄、泽泻、三七粉、生地黄	Bcl-2, Bax	减轻 ICH 后的神经损伤, 减少细胞凋亡

## 7 总结与展望

活血化瘀法一直是中医治疗 ICH 常用的方法,近年来研究者从多个角度及机制来研究活血化瘀法治疗 ICH 的效果,取得了较大进展,证实了活血化瘀法从各种机制及靶点治疗 ICH 的有效性,为明确活血化瘀法对脑卒中的治疗作用机制提供客观指标和科学依据。综上所述,活血化瘀中药通过促进血肿吸收、减轻脑水肿、抑制炎症反应、减少细胞凋亡、促进血管新生等方面,在 ICH 后多个病理环节发挥保护作用,且在 ICH 急性期效果最为显著,但相关研究的动物模型多采用胶原酶诱导和自体血注入方法,缺乏病证结合出血性中风模型基础上的方证对应研究;有关活血化瘀药的使用时机仍有所争议,缺少对用药时间窗的实验研究,用药剂量、治疗疗程等方面的研究也较少;ICH 后期仍有再出血的风险,对于此阶段的研究未见涉及。在今后的研究中应注重对用药时机的实验研究,重点探讨何时应用活血化瘀药的疗效最佳、是否有扩大血肿风险等问题,从而为临床治疗提供依据,找出安全、有效,且最适合患者情况的治疗方案,使治疗更具有针对性。另外,有关 ICH 的病理机制十分复杂,且各种机制以及所涉及的靶点并不独立作用于机体,而是多种机制及靶点紧密联系、相互作用,许多研究证明,相比单方治疗效果而言,中药复方治疗出血性中风疗效更佳,这表明活血化瘀法治疗 ICH 是多方位、多靶点的。基于活血化瘀中药及其方剂的多成分、多途径协同作用的特点,可结合网络药理学、生物信息学等,从系统的、网络的角度解析中药的活性成分和分子靶点特点,挖掘临床有效方药的共性特征,结合药物的安全性评价,将有助于阐释活血化瘀法治疗 ICH 的作用机制。最后,实验研究与临床相结合,结合病证模型寻找对应生物标志物,对于探索活血化瘀法治疗 ICH 的机制才更具意义。

### [参考文献]

[1] BAHAROGLU M I, CORDONNIER C, AL-SHAHI S R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10038):2605-2613.

[2] FEIGIN V L, KRISHNAMURTHI R V, PARMAR P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013; The GBD 2013 study [J]. Neuroepidemiology, 2015, 45(3):161-176.

[3] WILKINSON D A, PANDEY A S, THOMPSON B G, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage [J]. Neuropharmacology, 2018, 134(Pt B):240-248.

[4] ZHENG H, CHEN C, ZHANG J, et al. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage [J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 42(3/4):155-169.

[5] 王永炎. 再度思考提高治疗脑血管病疗效的难点 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10):1164-1166.

[6] 杨光福. 中西医结合分期分时段分型辨证治疗脑出血 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2008, 15(2):7-9.

[7] 张阳. 中医治疗高血压性脑出血研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(3):20.

[8] 张营, 刘涛, 于荣, 等. 活血化瘀治疗脑出血探讨 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(16):2427-2428.

[9] SONG J, LYU Y, WANG P, et al. Treatment of naoxueshu promotes improvement of hematoma absorption and neurological function in acute intracerebral hemorrhage patients [J]. Front Physiol, 2018, 9(9):933.

[10] 院立新, 陈澈, 张根明, 等. 活血化瘀法治疗脑出血 114 例临床观察 [J]. 河北中医, 2015, 37(3):357-359.

[11] LI H Q, WEI J J, XIA L H, et al. Promoting blood circulation for removing blood stasis therapy for acute intracerebral hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(6):659-675.

[12] WU L, LI Y, WANG X, et al. A systematic review and Meta-analysis on the treatment of cerebral hemorrhage with Naoxueshu oral liquid [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:1-11.

[13] 王天磊, 刘建浩, 郑杨杨, 等. 加味补阳还五汤联合头针对气虚血瘀证脑卒中后单侧空间忽略的疗效观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13):196-201.

[14] 李俊, 胡小军, 王青, 等. 通窍活血汤加减联合“回阳九针”治疗卒中后认知障碍的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4):75-80.

[15] WANG G, WANG L, SUN X G, et al. Haematoma scavenging in intracerebral haemorrhage: from mechanisms to the clinic [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(2):768-777.

[16] 刘志华, 吴鸿. 脑血疏口服液对脑出血大鼠血肿体积及神经功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1):47-49.

[17] 艾鑫, 刘翠. 脑血疏口服液对脑出血大鼠血肿体积的影响及神经功能的保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管

- 管病杂志, 2014, 12(7): 859-861.
- [18] 杨仲义, 史载祥. 活血化瘀法治疗高血压急性脑出血探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(5): 89-90.
- [19] 李萍. 破血化瘀、填精补髓法对实验性脑出血大鼠 NF- $\kappa$ B 信号通路作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2014.
- [20] 张亚红, 刘重霄, 周任, 等. 大鼠脑出血模型中血脑屏障开放规律及应用脑血疏口服液治疗脑水肿的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(14): 1613-1615.
- [21] 赵雪松, 陈志刚, 高芳, 等. 三七总皂苷对脑出血大鼠脑含水量及血肿周围脑组织 PAR-1、MMP-9 表达的影响[J]. 北京中医药, 2016, 35(9): 851-854, 857.
- [22] 张智慧. 通窍活血汤对大鼠脑出血的防治机制研究[D]. 成都: 西南医科大学, 2016.
- [23] 仇志富, 吴晓光, 祖炳学, 等. 补阳还五汤对脑出血模型大鼠脑组织 CXCR4-PI3K 自噬信号传导通路及 Beclin-1 的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(27): 3992-3998.
- [24] 仇志富, 吴晓光. 补阳还五汤对脑损伤大鼠脑组织凋亡信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 3979-3982.
- [25] 黄清霞. 破血化瘀法对缺血缺氧诱导的体外神经细胞损伤模型神经保护作用的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.
- [26] 卢靖. 破血化瘀法对氯化铝诱导的体外神经细胞凋亡模型神经保护作用的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2016.
- [27] 李红, 吴黎黎, 高青, 等. 水蛭素对脑出血大鼠蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 信号通路的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(12): 638-643.
- [28] HUANG Q, LAN T, LU J, et al. Didang tang inhibits endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis induced by oxygen glucose deprivation and intracerebral hemorrhage through blockade of the GRP78-IRE1/PERK pathways[J]. Front Pharmacol, 2018, 9(9): 1423.
- [29] 梁群, 王丛, 朱永志. 中风 1 号对急性期脑出血大鼠 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(1): 14-16.
- [30] 张静. 破血化瘀、填精补髓法对实验性脑出血大鼠血肿周围 HSP70 表达的作用研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2015.
- [31] 陈博, 师蔚, 郭晓敏. 脑血疏对脑出血大鼠海马神经细胞凋亡因子表达影响研究[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(1): 31-34.
- [32] 胡勇, 张亚红, 刘重霄, 等. 脑血疏口服液对大鼠脑出血后神经功能及血肿周围半暗带细胞凋亡的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(15): 1735-1737.
- [33] CHOPP M, ZHANG Z G, JIANG Q. Neurogenesis, angiogenesis, and MRI indices of functional recovery from stroke[J]. Stroke, 2007, 38(2 Suppl): 827-831.
- [34] CUI H J, YANG A L, ZHOU H J, et al. Buyang huanwu decoction promotes angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-2 activation through the PI3K/Akt pathway in a mouse model of intracerebral hemorrhage[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15(1): 91.
- [35] ZHOU J, LIU T, GUO H, et al. Lactate potentiates angiogenesis and neurogenesis in experimental intracerebral hemorrhage[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(7): 78.
- [36] 杨阿莉, 吴季, 崔寒尽, 等. 补阳还五汤对脑出血大鼠脑内整合素  $\alpha_1\beta_1$  和  $\alpha_1$  亚基表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(9): 811-815.
- [37] 赵红领, 李磊, 苗成, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对脑出血大鼠脑组织 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(2): 130-132.
- [38] ZHOU Z Y, HUANG B, LI S, et al. Sodium tanshinone II<sub>A</sub> sulfonate promotes endothelial integrity via regulating VE-cadherin dynamics and RhoA/ROCK-mediated cellular contractility and prevents atorvastatin-induced intracerebral hemorrhage in zebrafish [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 350: 32-42.
- [39] 程爽, 施慧芬. 活血化瘀法治疗脑出血急性期研究进展[J]. 河北中医, 2015, 37(5): 782-785.
- [40] 宁培云, 赵洪勇, 赵志超. 丹红注射液对实验性脑出血大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6 水平的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 30(7): 971-973.
- [41] 闵静, 陈军芳, 敖明章. 三七总皂苷注射液对脑出血模型大鼠抗氧化及白细胞介素-1、肿瘤细胞坏死因子- $\alpha$  的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5109-5110.
- [42] 沈琼, 朱琰, 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.
- [43] SHI X, YU W, LIU L, et al. *Panax notoginseng* saponins administration modulates pro-/anti-inflammatory factor expression and improves neurologic outcome following permanent MCAO in rats[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(1): 221-233.
- [44] 李艳青, 谢荃. 益气活血中药对脑出血大鼠 GAP-43 和 Arc 的影响[J]. 中医临床研究, 2016, 8(30): 77-78.
- [45] 任吉祥, 毕铁琳, 周翔宇, 等. 破血化瘀、填精补髓方剂对脑出血大鼠血肿周围组织生长因子的表达

- [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2):445-449.
- [46] 张毅, 方永军, 周锋, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对脑出血大鼠灶周 Nestin、Neun 表达的影响[J]. 陕西中医, 2015, 36(11):1555-1558.
- [47] 张毅, 方永军, 周锋, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液对脑出血大鼠灶周内源性神经干细胞的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(10):45-49.
- [48] 白华静, 刘峻崎, 李巾伟, 等. 脑出血对大鼠前脑侧脑室室管膜下区细胞的影响及三七总皂苷的作用[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6):1801-1804.
- [49] KANG X, ZHOU H J, YANG J, et al. Buyang Huanwu decoction ( 补阳还五汤 ) attenuates glial scar by downregulating expression of leukemia inhibitory factor in intracerebral hemorrhagic rats[J]. Chin J Integ Med, 2019, 25(4):264-269.
- [50] CUI H, LIU T, LI P, 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.
- [51] LI P, TANG T, LIU T, et al. Systematic analysis of tRNA-derived small RNAs reveals novel potential therapeutic targets of traditional Chinese medicine ( Buyang-Huanwu-Decoction ) on intracerebral hemorrhage[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(4):895-908.
- [52] SHI X, YU W, YANG T, et al. Panax notoginseng saponins provide neuroprotection by regulating NgR<sub>1</sub>/RhoA/ROCK<sub>2</sub> pathway expression, *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 190:301-312.
- [责任编辑 张丰丰]