

中药治疗出血性脑卒中的研究进展

王美娟, 潘雪薇, 张媛媛, 李芳, 寇俊萍*

(中国药科大学 中药学院 江苏省中药评价与转化重点实验室, 南京 211198)

[摘要] 脑出血,也称出血性卒中,是指非外伤性脑实质内出血,是中老年人的常见病、多发病,具有病死率高、致残率高等特点,绝大多数存活者遗留严重的神经功能缺损症状,严重威胁人类健康和生活质量。出血性脑卒中的病理过程比较复杂,主要包括血肿的形成及扩大、颅内压升高、血脑屏障的破坏、脑水肿、神经细胞凋亡以及神经功能障碍。目前西医治疗脑出血的主要方法有抗血小板治疗、降压以及祛除血肿的外科手术等,然而通常伴有手术造成的再出血、感染、神经损伤、有效灌注压不足等风险。中医认为,瘀血阻滞、内生热毒是急性期脑出血的最基本病机。研究证实许多中药可以改善脑出血相关的血脑屏障损伤、脑水肿、神经细胞凋亡以及神经功能障碍,从而减轻脑出血损伤,其调控的主要信号转导通路包括水通道转运蛋白4(AQP4)相关分子通路,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)分子通路,核转录因子- κ B(NF- κ B),肿瘤抑制蛋白/B-细胞白血病淋巴瘤-2-相关X蛋白/半胱氨酸蛋白酶-3(P53/Bax/Caspase-3)分子通路等。本文从目前中药对脑出血介导脑损伤的改善作用以及干预的分子通路出发,综述近十年来发表在国外期刊的相关研究进展,以期为中医药防治出血性脑卒中的临床应用和进一步新药研发提供线索和参考依据。

[关键词] 中药; 脑出血; 改善作用; 调控机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R285;R722.15+1;R322.81 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)17-0226-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191740

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190517.1132.001.html>

[网络出版时间] 2019-05-17 14:52

Research Progress on Amelioration of Hemorrhagic Stroke by Traditional Chinese Medicine

WANG Mei-juan, PAN Xue-wei, ZHANG Yuan-yuan, LI Fang, KOU Jun-ping*

(China Pharmaceutical University, School of Traditional Chinese Pharmacy, Affiliated Jiangsu Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Evaluation and Translational Research, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Cerebral hemorrhage, also known as hemorrhagic stroke, refers to non-traumatic intracerebral hemorrhage. Cerebral hemorrhage is a common and frequently-occurring disease in middle-aged and elderly people. It has the characteristics of high mortality and high disability rate. Most survivors have serious neurological deficits, which seriously threaten human health and quality of life. The pathological process of cerebral hemorrhage is more complicated, including the formation and expansion of hematoma, elevated intracranial pressure, destruction of blood-brain barrier, brain edema, neuronal apoptosis and neurological dysfunction. At present, the main methods for treating cerebral hemorrhage by western medicine include antiplatelet therapy, blood pressure reduction and hematoma surgery. However, it is usually accompanied by the risk of rebleeding caused by surgery, infection, nerve damage and insufficient effective perfusion pressure. Chinese medicine believes that blood stasis and endogenous fever are the most basic pathogenesis of acute cerebral hemorrhage. The previous studies found that many traditional Chinese medicine (TCM) can improve blood-brain barrier damage, brain edema, neuronal apoptosis and neurological dysfunction related to cerebral hemorrhage to reduce cerebral hemorrhage injury. Main

[收稿日期] 20190409(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274004);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX17_0668)

[第一作者] 王美娟,在读硕士,从事中药复方作用机制的研究,E-mail: wmjzyy@qq.com

[通信作者] *寇俊萍,博士,教授,从事中药复方作用机制的研究,E-mail: junpingkou@163.com

signal transduction pathways regulated by TCM to treat cerebral hemorrhage include Aquaporin 4 (AQP4)-related, phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), nuclear factor kappa B (NF- κ B), suppressor protein 53/Bcl-2-associated X protein/Caspase-3 (p53/Bax/Caspase-3) molecular pathways, etc. In this paper, based on the current Chinese medicine to improve the brain damage caused by cerebral hemorrhage and the molecular pathway of intervention, it reviews the research progress published in foreign journals in the past ten years, in order to provide clues and reference for the treatment of hemorrhagic stroke diseases and the further development of new drugs.

[Key words] traditional Chinese medicine; cerebral hemorrhage; improvement effects; regulatory mechanisms; research progress

脑卒中是威胁全球人类健康的重大疾病之一,主要分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中。出血性卒中,也称脑出血或脑溢血,是指非外伤性脑实质内出血,是一种比较常见的疾病,全球每年约 200 万例,在美国,欧洲和澳大利亚地区,这种疾病占总脑卒中的 10%~15%。其在亚洲地区比例更高,占总卒中的 20%~30%。脑出血的病因主要包括高龄、高血压、脑淀粉样血管病以及其他内科疾病如感染性心内膜炎、慢性肾脏疾病等。脑出血发病较为突然,来势凶狠。脑出血诱发的脑损伤导致其具有病死率高(1 个月约为 40%)、致残率高等特点,绝大多数存活者遗留严重的神经功能缺损症状,如认知功能障碍,精神疾病和癫痫等,仅 20% 的患者发病后 6 个月生活可自理,给家庭和社会带来沉重的负担^[1-2]。

脑出血介导的脑损伤按照其病理机制主要分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤是指血肿扩大导致的机械性损伤,其过程为血肿形成并扩大后脑组织发生破坏、颅内压升高致脑血流量下降,造成脑部缺乏足够的血液供应,导致血脑屏障被破坏、脑水肿以及神经功能障碍。继发性损伤的过程为血肿发生占位效应后,凝血酶被大量释放,导致脑组织细胞以及脑微血管内皮细胞发生损伤,引发细胞毒性脑水肿及血管源性脑水肿,并通过其受体介导半胱氨酸蛋白酶(Caspase)级联反应,促进细胞凋亡。此外,红细胞发生裂解释放血红蛋白,并降解为血红素,在血红素氧合酶的作用下最终分解为铁、胆绿素及一氧化碳(CO)。大量活性铁的释放诱导羟自由基形成并导致脂质过氧化,造成血脑屏障结构受损及通透性的增加,同时引起钠离子-钾离子-腺苷三磷酸酶失活,离子转运障碍,大量的水钠滞留于细胞内,产生血管源性脑水肿和细胞毒性脑水肿。胆绿素在催化作用下很快生成胆红素,大量胆红素的堆积会对神经系统产生毒性。CO

加重脑出血后的脑损伤。在脑出血后的原发性和继发性损伤过程中,都会引起血脑屏障的破坏,脑水肿,神经细胞的凋亡及其功能障碍^[3-4]。组织型纤溶酶原激活剂(tPA)是美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准的应用于临床治疗脑中风的溶栓药物,然而超过 tPA 应用时间窗(>4.5 h)给予患者 tPA 溶栓治疗会引发颅内出血症状,给缺血性脑中风病人带来脑出血的二次脑损伤,导致 tPA 临床应用严重受限^[5-6]。

目前西医治疗脑出血的主要方法有抗血小板治疗改善止血来抑制血肿扩大、急性期的降压处理减轻血肿周围水肿以及包括去血肿的颅骨切除术、脑室内置管引流的外科降低颅内压、微创穿刺血肿清除术的外科手术等^[7-8]。这些方法见效迅速,但是也伴随一些治疗的副作用,比如手术造成的再出血、感染和神经损伤,强化降压伴有有效的脑灌注压不足等风险。

国医大师周仲瑛教授认为,瘀热是一种特殊的病理因素,是由瘀血和火热两者相互搏结而成,瘀热阻窍是出血性中风急性期的中心病机环节。由于瘀热相搏,血气蒸腾,血之与气,并走于上,冲荡激越,损伤脑络,血不循经,溢于脉外,形成瘀血。清窍受阻,神机失用,身患偏瘫,由是而成。瘀热贯穿了出血性中风发生及发展的始终^[9]。因此,迄今为止,能够防治出血性脑中风的中药有效成分的来源多为活血化瘀药、补虚药,清热药。能够防治出血性脑中风的中药复方大多归属于理血剂、少见于开窍剂。本课题组研究发现,益气养阴类的生脉制剂能够改善缺血性脑中风造成的血脑屏障(BBB)损伤^[10-11]。目前,中药对出血性脑中风的中药治疗作用的研究进展相对较少,并且中药治疗出血性脑中风的中药复方的总结未见报道。因此,本文综述近 10 年来中药治疗脑出血的前人研究进展,对中药治疗出血性脑中风的主要作用及干预机制进行归纳和总结,以

期为脑出血的临床治疗及中药的二次开发提供参考依据。

1 中药对出血性脑卒中的主要治疗作用

1.1 中药减轻脑血屏障的破坏改善脑出血损伤

在脑出血急性期, BBB 的损伤是影响血肿周围细胞损伤的一个关键的病理生理因素^[12]。BBB 的破坏增加了脑微血管的渗透性, 并可能加剧血管源性脑水肿^[13]。血肿周围的水肿直接影响到脑出血后的复发率和死亡率。因此, 保护 BBB 的完整对于脑出血患者的健康尤为重要。有研究发现, 大黄通过增加大鼠脑出血模型中紧密连接蛋白-1 (ZO-1) 的表达减轻 BBB 破坏从而减轻脑出血损伤^[14]。此外, 临床研究发现, tPA 超过其治疗时间窗治疗脑缺血患者, 会破坏 BBB 的完整性, 引起脑水肿, 以及脑出血^[15-16]。已有研究表明, 丹红注射液可以减轻 tPA 对内皮屏障紧密连接蛋白闭合蛋白-5 (claudin-5), 咬合蛋白 (occludin), ZO-1 的降解, 抑制基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 蛋白表达的上调, 保护 BBB 完整性, 减轻出血转化 (HT)^[17]。T541 是一种中药复方药, 由总黄芪皂苷 (AS), 总丹酚酸 (SAAs) 和三七总皂苷 (PNS) 组成, 比例为 AS-SAA-PNS 5:4:1, 可通过上调线粒体的能量代谢以及抑制纤维形肌动蛋白 (F-actin) 的排列紊乱, 恢复脑微血管完整性, 改善缺血 4.5 h tPA 溶栓后血管性水肿和 HT^[18]。

1.2 中药减轻脑水肿改善脑出血损伤

脑水肿是脑出血后重要的并发症。可使颅内压增高, 导致脑疝的形成, 是影响脑出血死亡率的重要因素。临床上, 控制脑水肿是脑出血急性期治疗的重要环节。有研究采用自体血纹状体注射方法制备小鼠脑出血模型, 治疗组在造模后连续腹腔注射青藤碱 3 d, 造模 3 d 后评估脑损伤情况, 观察到治疗组小鼠脑水肿程度低于模型组, 说明青藤碱有减轻脑出血诱导的脑水肿的作用^[19]。此外, 川芎嗪^[20]、补阳还五汤^[21-22]等也能够减轻脑水肿改善脑出血损伤。

1.3 中药抑制神经细胞凋亡改善脑出血损伤

大量研究表明, 在脑出血后脑组织继发性损伤中, 细胞凋亡在其中发挥重要作用, 是脑出血后细胞死亡的主要途径之一。近年来, 中药在对抗脑出血后神经细胞凋亡的作用也在实验中被证实。有报道采用血管内穿刺法制备大鼠蛛网膜下腔出血 (SAH) 模型, 治疗组给予川芎嗪静脉注射, 通过退化神经元染色试剂盒 (FJC) 检测出治疗组相较模型组有效地减少了神经细胞凋亡, 说明川芎嗪有着减少脑出血后神

经细胞凋亡的作用^[20]。也有研究通过酶胶原注射方法制备大鼠脑出血模型, 治疗组给予麝香、冰片、粉防己碱 (比例为 1:3:4) 灌胃, 通过末端脱氧核苷酰转移酶介导的生物素化 UTP 缺口末端标记 (TUNEL) 染色法检测出治疗组在造模后第 3, 7 天 TUNEL 阳性细胞数量显著低于模型组, 说明麝香、冰片、粉防己碱有着减少脑出血后神经细胞凋亡的作用^[23]。

1.4 中药改善神经功能障碍降低脑出血损伤

近年来, 大量实验研究表明, 中药能够改善脑出血后神经功能缺失, 促进神经功能恢复。有研究采用血管内穿刺法制备 SAH 模型, 治疗组在造模后 30 min 腹腔注射高、低 2 种剂量的丹参乙酸镁 (MLB), 观察到 SAH 造模 24 h 后, MLB 高剂量组神经学评分显著低于模型组, 说明丹参乙酸镁有着改善脑出血后神经功能缺失的作用^[24]。也有报道通过酶胶原注射方法制备大鼠脑出血模型, 治疗组给予高、中、低剂量的生地大黄汤 (由生大黄、生地黄组成) 灌胃, 观察到高剂量组大鼠在造模后第 3, 7, 14 天神经功能缺损评分均显著低于模型组, 说明生地大黄汤能够显著提高脑出血后神经功能^[25]。

2 中药治疗出血性脑卒中的主要作用机制

2.1 中药调控 AQP4 相关分子通路改善脑出血损伤

现已发现细胞膜上的水通道转运蛋白 (AQP4) 在脑组织出血水肿的过程中发挥重要作用, 它与多因素诱发的脑出血水肿密切相关^[26-28]。AQP4 缺失可通过减少由于过氧化物酶体增殖蛋白活化受体 γ (PPAR γ) 表达上调和促炎细胞因子释放减弱引起的炎症反应来减轻脑水肿^[29-30]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 通过 AQP-4 和 MMP-9 的分子信号传导通路参与大鼠蛛网膜下腔出血后脑水肿形成, 而血府逐瘀汤对 HIF-1 α 具有抑制作用^[31-32]。

2.2 中药调控 p53/B 淋巴瘤细胞-2 相关 X 蛋白 (Bax)/Caspase-3 分子通路改善脑出血损伤

凋亡根据激活形式分为外源性死亡受体信号通路和内源性信号通路。在内源性通路中, 代表性的凋亡通路是线粒体依赖性的肿瘤抑制蛋白/Bax/Caspase-3 (p53/Bax/Caspase-3) 分子通路。p53 可以促进线粒体细胞色素 C 的形成, Bcl-2 家族促凋亡成员 Bax 在线粒体膜上形成寡聚体通道, 导致细胞色素 C 外流参与凋亡复合体的形成, 并最终激活 Caspase-3。Caspase-3 的形成是细胞凋亡的重要标志^[33-34]。在脑出血后脑组织继发性损伤中, 细胞凋亡是脑出血后细胞死亡的主要途径之一。Z-藁本内酯 (Z-

Ligustilide) 是中药当归的主要亲脂成分, 有研究采用双出血模型诱导 SAH 大鼠, 发现 LIG 可以减少脑损伤周围部位的凋亡细胞数量, 显著下调促凋亡蛋白, p53 和裂解的 Caspase-3, 证实 LIG 通过减少神经细胞凋亡和干预继发性脑损伤的机制改善大鼠 SAH 后的脑损伤^[35]。又有研究证实葛根素可使 SAH 小鼠中 Bcl-2/Bax 的比例显著升高, 裂解的 Caspase-3 的表达降低, 并最终证实葛根素通过调节 Bcl-2/Bax/裂解的 Caspase-3 和活性氧化态/去乙酰酶 (Sirt3/SOD2) 凋亡途径减轻蛛网膜下腔出血小鼠的神经细胞凋亡^[36]。此外, 人参皂苷 Rb₁ (GRb₁) 可显著降低 SAH 诱导的大鼠脑组织 p53, Bax 和 Caspase-3 的蛋白表达, 上调 Bcl-2 的表达, 抑制 p53 和 Bax 依赖的促凋亡途径^[37]。

2.3 中药调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 与核转录因子- κ B (NF- κ B) 分子信号通路改善脑出血损伤 脑卒中相关研究证实 PI3K/Akt 及 NF- κ B 信号通路是氧化应激 (OS) 介导的主要的激活途径^[38]。PI3K/Akt 及 NF- κ B 等信号转导通路在中枢神经系统 (CNS) 的神经进展和炎症中发挥重要作用^[39]。近年研究发现, 中药能够改善脑出血后神经功能缺失, 促进神经功能恢复。甘草素通过调节 PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 介导的脑源性神经营养因子/络氨酸激酶受体 B (BDNF/TrkB) 信号通路, 可增加小鼠海马超氧化物歧化酶 (SOD), 谷胱甘肽 (GSH), 过氧化氢酶 (CAT) 的水平, 降低丙二醛 (MDA) 含量, 恢复动物自发活动, 保护神经功能^[40]。红景天苷是一种传统的西藏药用植物亚参红景天 *Rhodiolarosea* 的提取物, 体内和体外实验结果显示其可通过调控 PI3K/Akt 信号通路降低活性氧 (ROS) 的产生, 改善神经功能的缺失, 减轻 HT^[41]。此外, 丹参乙酸镁^[24]、生地大黄汤^[25] 均通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活改善脑出血后的神经功能损伤。

2.4 中药调控血管痉挛相关分子通路改善脑出血损伤 血管痉挛是动脉瘤破裂后的主要并发症之一, 特别是在 SAH 的早期阶段 (< 72 h), 通常会导致延迟性的神经功能退化。槐花具有 H1 拮抗作用, 并减弱经过 5-羟色胺 2 (5-HT₂) 和血栓素/前列腺素 (TXA₂/PG) 受体介导的脑血管收缩^[42]。灯盏花素 (SCU) 是一种从中草药灯盏花中提取的黄酮类化合物, 可通过调节 SAH 后的胞外信号调节激酶 5/肺 Krüppel 样转录因子/内皮氧化氮合酶 (Erk5/KLF2/eNOS) 途径来减轻血管痉挛和神经系统

缺陷^[43]。

2.5 中药调控其他相关分子通路改善脑出血损伤 目前中药除调节以上提到的信号通路外, 还可作用于一些其他的通路改善脑出血损伤。白藜芦醇通过调节由 Akt/mTOR 途径介导的自噬和凋亡来保护蛛网膜下腔出血后的早期脑损伤, 发挥神经保护作用^[44]。此外, 有研究还发现丹参酮 IIA 磺酸钠通过调节 VE-钙黏蛋白 (VE-cadherin) 动态和 Rho 蛋白 A/Rho 激酶 (RhoA/ROCK) 介导的细胞收缩来促进内皮完整性, 保护 BBB, 抑制阿托伐他汀诱导的斑马鱼脑内出血^[45]。各中药的来源及其治疗脑出血的主要作用和调控机制总结见表 1。中药治疗脑出血及并发症所涉及的主要信号转导通路见图 1。

4 总结与展望

经归纳总结可知, 目前报道的能够防治出血性脑中风的中药有效成分按照其化学结构分类, 发现以生物碱类报道最多、其次是黄酮类和皂苷类, 醌类、酚类、甾醇类、内酯类等相对较少。已报道的生物碱类主要通过抑制凋亡、炎症途径发挥对脑出血所致的神经功能损伤的改善作用。黄酮类主要通过调控炎症、自噬途径改善神经功能障碍。而皂苷类主要通过调控凋亡、氧化途径改善神经功能损伤和保护血脑屏障完整性。各中药有效成分的来源多为活血化瘀药、补虚药、清热药。能够防治出血性脑中风的中药复方大多归属于理血剂、少见于开窍剂, 其原因可能与中医对中风病机的认识和临床治则有关。中药活血化瘀、凉血止血的功效或可治疗脑出血及其并发症。另外, 目前中药改善脑出血的主要作用包括对抗脑出血后的细胞凋亡, 保护 BBB 完整性, 减少出血水平, 同时缓解脑血管痉挛、脑水肿以及神经功能障碍等并发症。由统计可知, 绝大部分的中药在治疗脑出血后的神经功能损伤、脑水肿方面均有显著疗效。

中药主要通过调控体内炎症、氧化、凋亡、抑制血管痉挛和自噬等相关通路来治疗脑出血, 其调控的主要信号转导通路包括 AQP4 相关分子通路, PI3K/Akt 分子通路, p53/Bax/Caspase-3 分子通路, Akt/mTOR 分子通路, RhoA/ROCK 分子通路等。其中与凋亡相关的 Caspase-3 分子通路是中药及有效成分治疗脑出血发挥脑保护的主要调控通路, 而 PI3K/Akt 分子通路是中药及有效成分治疗脑出血另一主要调控通路, 其对 ROS, Caspase-9 和 p53 均具有调控作用, 是联系氧化应激和细胞凋亡的关键环节。中药及有效成分可通过抑制 PI3K/Akt 的

表 1 中药治疗脑出血的主要作用及调控机制汇总

Table 1 A summary of experimental studies on improvement effects of traditional Chinese medicine and mechanism regulated in treatment of cerebral hemorrhage

类别	名称	来源或组成	中药分类	作用环节	改善症状	参考文献
中药有效成分-生物碱类	青藤碱	青风藤	祛湿药	抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 一氧化氮合酶 (iNOS), 白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的释放; 下调 MMP-3, MMP-9 mRNA 的表达	减轻脑水肿、改善神经功能损伤	[19]
中药有效成分-生物碱类	川芎嗪	川芎	活血化瘀药	下调磷酸化蛋白激酶受体样内质网激酶 (p-PERK), 磷酸化真核翻译起始因子 (p-eIF2 α); 上调磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 水平, Bcl-2/Bax, 下调裂解的 Caspase-3 水平	降低出血水平、减轻脑水肿、改善神经功能损伤	[20]
中药有效成分-多酚酸盐类	丹参乙酸镁	丹参	活血化瘀药	调节去乙酰化酶 1 (SIRT1)/NF- κ B 途径	降低出血水平、减轻脑水肿、改善神经功能损伤	[24]
中药有效成分-内酯类	Z-藜本内酯	当归	补虚药	调控 p53/Bax/Caspase-3 分子通路	降低大鼠死亡率、神经功能缺失、脑水肿、BBB 通透性和脑血管痉挛	[35]
中药有效成分-异黄酮类	葛根素	葛根	解表药	Bcl-2/Bax/Caspase-3 途径, Sirt3/SOD2 途径	降低神经功能缺失、脑水肿、BBB 通透性、出血水平	[36]
中药有效成分-皂苷类	人参皂苷 Rb ₁	人参	补虚药	调控 p53/Bax/Caspase-3 途径	缓解脑血管痉挛、脑水肿、BBB 通透性、改善神经功能	[37]
中药有效成分-黄酮类	甘草素	甘草	补虚药	调节 PI3K/Akt/mTOR 介导的脑源性神经营养因子/其受体酪氨酸激酶受体 B (BDNF/TrkB) 信号通路	恢复自发活动, 保护神经功能	[40]
中药有效成分-皂苷类	红景天苷	红景天	活血化瘀药	调节 PI3K/Akt 途径, 抑制 ROS 的产生	改善神经损伤、改善 BBB 损伤	[41]
中药有效成分-甾醇类	灯盏花素	灯盏花	活血化瘀药	调控 Erk5/KLF2/eNOS 途径	抑制脑出血后血管痉挛、神经功能缺失	[43]
中药有效成分-酚类	白藜芦醇	葡萄、藜芦、虎杖等	涌吐药	调控 Akt/mTOR 途径介导的自噬和凋亡	降低神经功能缺失、脑水肿、BBB 通透性、出血水平	[44]
中药有效成分-二萜醌类	丹参酮 II _A 磺酸钠	丹参	活血化瘀药	抑制 RhoA/ROCK 介导的细胞凋亡、调节下游 LIM-激酶/丝切蛋白 (LIMK/cofilin) 和肌球蛋白轻链磷酸酶靶向调节亚基/肌球蛋白轻链 (MYPT1/MLC) 磷酸酶信号传导来稳定细胞骨架	减少出血面积、降低死亡率	[45]
中药有效成分-生物碱类	氧化苦参碱	苦参	清热药	抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) 和 NF- κ B 的 mRNA 表达; 抑制 12/15-正脂氧合酶 (12/15-LOX), 丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p38 MAPK) 和胞浆型磷脂酶 A2 (cPLA2) 蛋白的合成	脑出血后的神经保护	[46]
中药有效成分-黄酮类	黄芩素	黄芩	清热药	MAPK 和 NF- κ B 信号传导途径, 导致诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和过氧亚硝基 (ONOO ⁻) 的形成减少	改善神经损伤、改善 BBB 损伤	[47]
中药材	大黄	掌叶大黄、药用大黄、唐古特大黄的干燥根和根茎	泻下药	上调 ZO-1 的表达	改善神经损伤、改善 BBB 损伤	[14]

续表 1

类别	名称	来源或组成	中药分类	作用环节	改善症状	参考文献
中药材	槐花	槐的干燥花及花蕾	止血药	具有 H1 拮抗作用,并减弱经过 5-HT ₂ 和 TXA ₂ /PG 受体介导的脑血管收缩	抑制脑出血后血管痉挛	[42]
中药复方制剂	丹红注射液	丹参	理血剂	上调 Bcl-2/Bax,下调裂解的 Caspase-3 水平;抑制 MMP-9 的活性,上调 claudin-5, occludin, ZO-1 的 mRNA 表达	减轻脑水肿、改善神经功能损伤、减少梗死面积、改善 BBB 损伤	[17]
中药复方制剂	T541	总黄芪皂苷、总丹酚酸、三七总皂苷	理血剂	上调 claudin-5, ZO-1, occludin, 连接黏附分子-1, 血管内皮钙粘蛋白, 胶原酶 IV 和层粘连蛋白的表达; 上调二磷酸腺苷/三磷酸腺苷 (ADP/ATP), 一磷酸腺苷/三磷酸腺苷 (AMP/ATP), ATP 合成酶亚基 δ (ATP5D) 和线粒体复合物 I, II 和 IV 的表达; 下调丙二醛和 8-氧代-2'-脱氧鸟苷, 抑制 F-肌动蛋白排列紊乱	减弱血管性水肿、降低出血水平、改善 BBB 损伤	[18]
中药复方制剂	补阳还五汤	黄芪、当归尾、赤芍、地龙(去土)、川芎、西红花、桃仁	理血剂	调控 PI3K/Akt 信号转导通路; 调控 Bcl-2/Bax 比值; 干预血红蛋白复合物的形成、氧运输、氧转运蛋白活性、丙酮酸代谢	减轻脑水肿、改善 BBB 损伤、改善神经损伤	[21-22]
中药复方制剂	中药复方新药	麝香、冰片、粉防己碱	开窍剂	上调 Bcl-2/Bax, 下调裂解的 Caspase-3 水平	改善神经损伤	[23]
中药复方制剂	生地大黄汤	生大黄、生地黄	理血剂	下调 TLR4 的表达; 抑制 NF- κ B 的转位; 抑制 TNF- α , IL-1 β 的释放; 抑制小胶质细胞激活	减轻脑水肿、改善神经损伤、改善 BBB 损伤	[25]
中药复方制剂	血府逐瘀汤	桃仁、西红花、当归、生地黄、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、枳壳、甘草片、北柴胡	理血剂	抑制 HIF-1 α	改善脑水肿	[31-32]
中药复方制剂	破血化瘀填精补髓汤	水蛭、生大黄、生蒲黄、虻虫、瓜蒌、三七粉、石菖蒲、龟板胶	理血剂	促进脑源性神经营养因子、酪氨酸激酶 B、血管内皮生长因子的表达	减轻神经功能损伤	[48]
中药复方制剂	抵挡汤	水蛭、桃仁、虻虫、大黄	理血剂	调控 G 蛋白偶联受体 78/肌醇需求激酶 1/蛋白激酶 R 样内质网激酶 (GPR78/IRE1/PERK) 途径	减轻神经功能损伤	[49]
中药复方制剂	凉血通瘀煎剂	熟大黄、水牛角、赤芍、牡丹皮、生地黄	理血剂	上调金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) 基因的表达; 抑制 MMP-9 的活性; 降低超敏 C 反应蛋白 (HS-CRP), TNF- α , NF- κ B, D-二聚体 (D2D), 雌二醇的水平; 促进谷氨酸诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 (PC12) 细胞的增殖和抑制细胞凋亡; 调控 PI3K/Akt 途径	减轻脑水肿	[50]

注:表 1 按照中药各类别下参考文献在本文中出现的先后顺序排序。

磷酸化从而减缓氧化应激和细胞凋亡造成的神经功能障碍,改善脑出血及并发症。此外,现已发现中药可通过调控 RhoA/ROCK 信号通路抑制细胞骨架收缩和重排,从而改善脑出血性的 BBB 损伤,对发

掘中药减缓 tPA 引起的出血转化所涉及的机制具有一定的启示作用。

综上所述,应用中药治疗脑出血具有一定的科学依据,已在动物实验及细胞实验中得到证实。

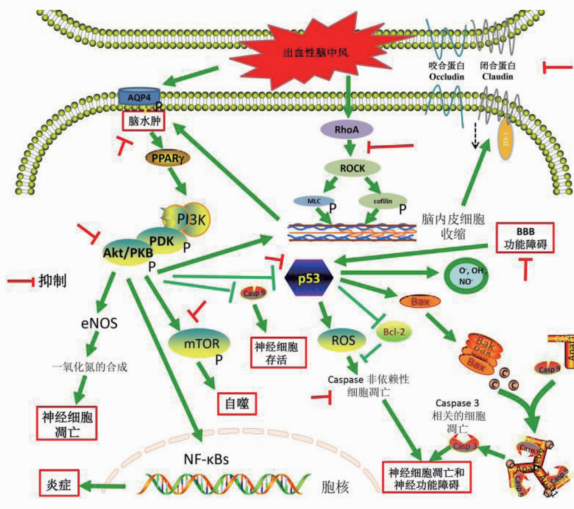


图 1 中药调控相关分子通路改善脑出血损伤
Fig.1 Traditional Chinese medicine regulate signaling pathway to improve cerebral hemorrhage injury

中药在脑出血领域的研究取得了一定进展,有望为脑出血的临床治疗提供一定的指导作用。但目前仍存在一些问題,某些治疗脑出血的中药其安全性和有效性仍然存在矛盾和不确定性,需要临床进一步确证。中药治疗脑出血的机制研究还不够深入,多数还处于运用蛋白质印迹技术检测相关蛋白的表达以及酶联免疫吸附测定法测定炎性因子的释放等,较少利用 shRNA, siRNA 等技术进行反向验证。一些传统的中药复方制剂活性成分比较复杂,中药有效成分之间存在复杂的相互作用,作用靶点难以明确,不利于作用机制的阐释以及临床推广等。因此,今后在中药治疗脑出血的研究中应秉承中医药理论与现代医学相结合,充分利用网络药理学、代谢组学和基因组学等整合技术方法进行客观的实验研究,寻找中药治疗脑出血关键作用环节及具体药用靶点,以期更好地推广和指导临床用药。

[参考文献]

[1] Keep R F, HUA Y, XI G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(8):720-731.
[2] Bhatia K, Hepburn M, Ziu E, et al. Modern approaches to evacuating intracerebral hemorrhage[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(12): 132.
[3] Mracsko E, Veltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage [J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8(8):388.
[4] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff R M. Development, maintenance and disruption of the blood-

brain barrier [J]. Nat Med, 2013, 19 (12) : 1584-1596.
[5] Alawieh A, Andersen M, Adkins D A L, et al. Acute complement inhibition potentiates neurorehabilitation and enhances tPA-mediated neuroprotection[J]. J Neurosci, 2018,38(29): 6527-6545.
[6] Won S, Lee J H, Wali B, et al. Progesterone attenuates hemorrhagic transformation after delayed tPA treatment in an experimental model of stroke in rats: involvement of the VEGF - MMP pathway[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(1):72-80.
[7] Salman R A S, Law Z K, Bath P M, et al. Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, doi: 10. 1002/14651858. CD005951. pub4.
[8] Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management [J]. Lancet, 2018,392(10154):1257-1268.
[9] 田婷,过伟峰,李国春. 急性脑出血瘀热病机临床表征研究[J]. 中医杂志, 2016, 57(10):838-842.
[10] CAO G, CHEN H, ZHANG Y, et al. YiQiFuMai Powder Injection ameliorates the oxygen-glucose deprivation-induced brain microvascular endothelial barrier dysfunction associated with the NF-κB and ROCK1/MLC signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2016, doi: 10. 1016/j. jep. 2016. 02. 028.
[11] CAO G, YE X, XU Y, et al. YiQiFuMai powder injection ameliorates blood - brain barrier dysfunction and brain edema after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in mice[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, doi: 10. 2147/DDDT. S96818.
[12] LU X, Chenroetling J, Regan R F. Systemic hemin therapy attenuates blood - brain barrier disruption after intracerebral hemorrhage[J]. Neurobiol Dis, 2014, 70(5): 245-251.
[13] ZHOU Q B, JIN Y L, JIA Q, et al. Baicalinattenuates brain edema in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. Inflammation, 2014, 37(1):107-115.
[14] WANG Y, PENG F, XIE G, et al. Rhubarb attenuates blood-brain barrier disruption via increased zonula occludens-1 expression in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. Exp Ther Med, 2016, 12 (1) : 250-256.
[15] Hom J, Dankbaar J W, Soares B P, et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke. [J]. Am J Neuroradiol, 2011, 32(1):41-48.

- [16] Lee M, Saver J L, Alger J R, et al. Blood - brain barrier permeability derangements in posterior circulation ischemic stroke: frequency and relation to hemorrhagic transformation[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 313 (1/2): 142-146.
- [17] LIM, ZHOU J, JIN W, et al. Danhonginjection combined with t-PA improves thrombolytic therapy in focal embolic stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9 (308): 1-11.
- [18] CHEN Q F, LIU Y Y, PAN C S, et al. Angioedema and hemorrhage after 4.5-hour tPA (tissue-type plasminogen activator) thrombolysis ameliorated by T541 via restoring brain microvascular integrity [J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2211-2219.
- [19] SHI H, ZHENG K, SU Z, et al. Sinomenine enhances microglia M2 polarization and attenuates inflammatory injury in intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroimmunol*, 2016,299:28-34.
- [20] SHAO Z, WU P, WANG X, et al. Tetramethylpyrazine protects against early brain injury and inhibits the PERK/Akt pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43 (8) : 1650-1659.
- [21] CUI H, LIU T, LI P, et al. An intersectional study of lncRNAs and mRNAs reveals the potential therapeutic targets of BuyangHuanwu Decoction in experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5):2173-2186.
- [22] CUI H J, YANG A, ZHOU H J, et al. Buyanghuanwu 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.
- [23] CHEN J C. The effects of acupuncture and traditional Chinese medicines on apoptosis of brain tissue in a rat intracerebral hemorrhage model [J]. *Physiol Behav*, 2015, 151:421-425.
- [24] PENG Y, HE P, FAN L, et al. Neuroprotective effects of Magnesium Lithospermate B against subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(6): 1225-1241.
- [25] CAI M, YU Z, ZHANG W, et al. Sheng-Di-Da-Huang Decoction inhibited inflammation expressed in microglia after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi: 10.1155/2018/6470534.
- [26] XU J, QIU G, HUANG J, et al. Internalization of aquaporin-4 after collagenase-induced intracerebral hemorrhage [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2015, 298 (3): 554-561.
- [27] YANG Y, ZHANG Y, WANG Z, et al. Attenuation of acute phase injury in rat intracranial hemorrhage by cerebrolysin that inhibits brain edema and inflammatory response [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(4):748-757.
- [28] YAN J H, Khatibi N H, HAN H B, et al. p53-induced uncoupling expression of aquaporin-4 and inwardly rectifying K + 4.1 channels in cytotoxic edema after subarachnoid hemorrhage [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(4):334-342.
- [29] ZHAO F, DENG J, XU X, et al. Aquaporin-4 deletion ameliorates hypoglycemia-induced BBB permeability by inhibiting inflammatory responses [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 157.
- [30] Josep P, Gerard B, Pepus D I E, et al. High-permeability region size on perfusion CT predicts hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in stroke [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11):e0188238.
- [31] WANG Z, MENG C J, SHEN X M, et al. Potential contribution of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 to blood-brain barrier disruption and brain edema after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 48(1):273-280.
- [32] Lee J J, Hsu W H, Yen T L, et al. Traditional Chinese medicine, Xue-Fu-Zhu-Yu decoction, potentiates tissue plasminogen activator against thromboembolic stroke in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3):824-830.
- [33] Nkpaa K W, Awogbindin I O, Amadi B A, et al. Ethanol exacerbates manganese-induced neurobehavioral deficits, striatal oxidative stress, and apoptosis via regulation of p53, Caspase-3, and Bax/Bcl-2 ratio-dependent pathway [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, doi:10.1007/s12011-018-1587-4.
- [34] XIE Y L, ZHANG B, JING L. MiR-125b blocks Bax/Cytochrome C/Caspase-3 apoptotic signaling pathway in rat models of cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting p53 [J]. *J Neurosurg*, 2018, 40 (10) : 828-837.
- [35] CHEN D, TANG J, Khatibi N H, et al. Treatment with Z-ligustilide, a component of *Angelica sinensis*, reduces brain injury after a subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(3):663-672.
- [36] ZHANG Y, YANG X, XU G, et al. Puerarin attenuates neurological deficits via Bcl-2/Bax/cleaved Caspase-3 and Sirt3/SOD2 apoptotic pathways in subarachnoid

- hemorrhage mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.161.
- [37] WANG S, ZHENG W, CHEN D, et al. Ginsenoside RB1 reduces neurologic damage, is anti-apoptotic, and down-regulates p53 and Bax in subarachnoid hemorrhage [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2010, 7(2): 85-94.
- [38] CHAN P H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia[J]. *Neurochem Res*, 2004, 29(11): 1943-1949.
- [39] MA C, CHENG F, WANG X, et al. Erythropoietin pathway: a potential target for the treatment of depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 677.
- [40] TAO W, DONG Y, SU Q, et al. Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2016, doi:10.1016/j.bbr.2016.04.039.
- [41] ZUO W, YAN F, ZHANG B, et al. Salidroside improves brain ischemic injury by activating PI3K/Akt pathway and reduces complications induced by delayed tPA treatment [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.ejphar.2018.04.001.
- [42] Nguyen H T T, Nguyen H T, Islam M Z, et al. Antagonistic effects of *Gingko biloba* and *Sophora japonica* on cerebral vasoconstriction in response to histamine, 5-hydroxytryptamine, U46619 and bradykinin [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(8): 1607-1625.
- [43] LI Q, CHEN Y, ZHANG X, et al. Scutellarin attenuates vasospasm through the Erk5-KLF2-eNOS pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.028.
- [44] GUO D, XIE J, ZHAO J, et al. Resveratrol protects early brain injury after subarachnoid hemorrhage by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the Akt/mTOR pathway [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(5): 368-379.
- [45] ZHOU Z Y, HUANG B, LI S, et al. Sodium tanshinone IIA 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, doi: 10.1016/j.taap.2018.04.037.
- [46] HUANG M, HU Y Y, DONG X Q, et al. The protective role of oxymatrine on neuronal cell apoptosis in the hemorrhagic rat brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(1): 228-235.
- [47] CHEN M, LAI L, LI X, et al. Baicalein attenuates neurological deficits and preserves blood - brain barrier integrity in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11): 3095-3102.
- [48] REN J, ZHOU X, WANG J, et al. PoxueHuayu and TianjingBusui Decoction for cerebral hemorrhage (Upregulation of neurotrophic factor expression) [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(22): 2039-2049.
- [49] 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(1423): 1-16.
- [50] LI X, HUANG X, TANG Y, et al. Assessing the pharmacological and therapeutic efficacy of traditional chinese medicine Liangxue Tongyu prescription for intracerebral hemorrhagic stroke in neurological disease models [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1169): 1-17.

[责任编辑 孙丛丛]