

中成药和经典名方治疗脑水肿的药理及临床研究进展

薛子卓¹, 姚宇晴², 张燕欣^{3,4}, 陈璐², 万梅绪^{3,4}, 李智^{3,4}, 吕欣^{3,4}, 庄朋伟¹, 李德坤^{3,4*}, 鞠爱春^{3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200

3. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

4. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要: 脑水肿是缺血性脑卒中、脑出血、脑积水、肝衰竭等多种疾病的继发性症状, 临床上治疗脑水肿的中成药主要有丹参类制剂(包括丹参注射液、复方丹参注射液和丹红注射液)和三七类制剂(三七颗粒和血塞通注射液), 它们具有活血化瘀、改善血液循环的作用; 经典名方桃核承气汤具有逐瘀泻热的功效, 通过活血化瘀、利尿作用来改善脑水肿。其药理作用主要是通过水通道、离子通道起作用, 主要靶点为水通道蛋白、离子通道蛋白、血液中的基质金属蛋白酶。对相关中成药及经典名方治疗脑水肿的药理及临床研究进行归纳总结, 以期为该病的新药研发及临床合理用药提供依据。

关键词: 脑水肿; 中成药; 经典名方; 丹参注射液; 丹红注射液; 血塞通注射液; 桃核承气汤

中图分类号: R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 08-1794-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.024

Pharmacological and clinical research progress of Chinese patent medicine and classical prescriptions in treatment of cerebral edema

XUE Zizhuo¹, YAO Yuqing², ZHANG Yanxin^{3,4}, CHEN Lu², WAN Meixu^{3,4}, LI Zhi^{3,4}, LÜ Xin^{3,4}, ZHUANG Pengwei¹, LI Dekun^{3,4}, JU Aichun^{3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

3. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

4. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Brain edema is a secondary symptom of ischemic cerebral infarction, cerebral hemorrhage, hydrocephalus, liver failure and other diseases. Clinically, Chinese patent medicines for the treatment of cerebral edema include Danshen preparations (such as Danshen Injection, Compound Danshen Injection and Danhong Injection) and Sanqi preparations (such as Sanqi Granules and Xuesaitong Injection), which have the effect of promoting blood circulation and removing blood stasis to improve blood circulation. The classic prescription for the treatment of cerebral edema is Taohe Chengqi Decoction, which has the effect of expelling stasis and purging heat. It can improve cerebral edema by promoting blood circulation and removing blood stasis and promoting diuresis. The treatment of cerebral edema mainly works through water channels and ion channels, and the main targets are aquaporins, ion channel proteins, and matrix metalloproteinases in the blood. In this study, the related Chinese patent medicines and traditional Chinese medicine decoctions in the treatment of cerebral edema were summarized by consulting the literature, in order to provide a basis for the development and rational use of new drugs for treating cerebral edema.

Key words: cerebral edema; Chinese patent medicine; famous classical formulas; Danshen Injection; Danhong Injection; Xuesaitong Injection; Taohe Chengqi Decoction

脑水肿发病机制复杂, 受损的细胞肿胀, 损伤的血管渗漏和吸收途径受阻迫使液体进入脑组

织^[1]。脑水肿和脑肿胀不可避免地伴随着缺血性梗死和脑出血, 严重时死亡率达80%^[2]。临床上防治

收稿日期: 2023-05-24

第一作者: 薛子卓, 女, 硕士, 研究方向为中药学。E-mail: x13292621226@163.com

*共同通信作者: 鞠爱春, 男, 正高级工程师, 从事中药注射剂工艺及质量控制研究。E-mail: juach@tasly.com。

李德坤, 男, 高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: lidekun@tasly.com

脑水肿的关键在于降低颅内压,减轻细胞压迫,使健存的大脑细胞,尤其是半暗带区的细胞迅速脱离缺血缺氧状态。治疗脑水肿的常用药物包括高渗性脱水药、利尿药和激素类药物,其中高渗性脱水药甘露醇的使用较广泛^[3-4];但其不良反应较多,长期使用可诱发低钾血症,引起或加重心力衰竭,或出现肝、肾功能损害,甚至引起过敏反应^[5]。

中药以多途径、多靶点的特点,在缺血性脑病急性期,能同时减轻脑水肿和梗死区的损伤程度,为治疗缺血性脑水肿提供了很好的思路和方法^[6]。近年来中医药治疗脑血管病的研究不断深入,活血化瘀类中药在缺血性心脑血管病中运用广泛,中药及中药复方通过多种机制调节血脑屏障通透性,有利于药物进入中枢神经系统,提高药物疗效,改善预后^[7]。本文对相关中成药及经典名方治疗脑水肿的药理及临床研究进行归纳总结,以期治疗该病的新药研发及合理用药提供依据。

1 药理作用

丹参类制剂和三七类制剂为治疗脑水肿的主要药物,均为活血化瘀类药物,通过祛瘀达到利尿的作用,同时调节相关蛋白的表达达到改善脑水肿的效果,主要靶点有水通道蛋白、离子通道蛋白、丙二醛(MDA)及超氧化物歧化酶(SOD)等。治疗脑水肿的丹参注射液、复方丹参注射液、三七颗粒、血塞通注射液的药理作用如下。

1.1 丹参类制剂

1.1.1 丹参注射液 丹参广泛应用于心血管疾病的治疗^[8],丹参中的丹参酮类成分多为二萜类化合物,具有脂溶性,目前已分离到50余种该类化合物,如丹参酮I、丹参酮II_A、丹参酮II_B、隐丹参酮、二氢丹参酮I、异隐丹参酮、丹参新酮等^[9-10]。含有丹参的中成药具有抗血栓形成、消除血肿等药理作用,从而消除脑部水肿^[11]。

刘洋等^[12]将52只Wistar大鼠冻伤致脑水肿模型,平均分为2组,常规治疗组大鼠植入经5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)标记的自体骨髓间充质干细胞(MSCs);联合治疗组在常规治疗的基础上ip丹参注射液0.5 g·kg⁻¹。结果显示联合治疗组BrdU阳性细胞的数量和神经功能恢复的程度高于常规组($P<0.05$),但阳性细胞的数量随时间推移较移植初期有明显下降,大鼠神经功能评分随时间推移无明显变化。丹参具有活血化瘀、促进脑组织修复与再生作用,可提高血小板内环核苷酸信号传导通路(cAMP)水平,抑制血栓素A₂(TXA₂)合成,因此

认为骨髓MSCs自体移植联合丹参注射液治疗对大鼠冻伤致脑水肿模型可发挥长期治疗作用。

张震中等^[13]采用胶原酶尾状核注射法造模,研究丹参注射液防治脑出血急性期脑水肿的作用。将50只大鼠随机分为3组,分别是假手术组、模型组、治疗组。治疗组ip丹参注射液4 μL·g⁻¹,模型组ip等剂量的氯化钠溶液,观察大鼠神经行为、脑系数、脑含水量、脑组织脂质过氧化物MDA及SOD的含量变化。结果显示,模型组左右侧含水量分别是(71.32±1.17)%、(79.84±1.61)%,治疗组左右侧含水量分别是(75.09±1.00)%、(76.56±1.32)%,与模型组比较,丹参注射液组能够更显著改善大鼠神经功能缺损及脑水肿的程度($P<0.05$),降低脑组织中MDA含量,升高SOD活性,实验证明丹参注射液能够降低出血区脑水肿的程度,可能与其抗脂质过氧化作用有关。

1.1.2 复方丹参注射液 杨波等^[14]将20只健康家兔实施额顶叶皮层打击,造成脑挫裂伤动物模型,随机分为对照组和治疗组。治疗组家兔经耳静脉缓慢iv复方丹参注射液0.5 mL·kg⁻¹,对照组给予相同剂量的无菌注射用水,两组均每天给药4次,共4 d。以大脑中动脉血流速度(V_{mca})和脑组织含水量作为观察指标。两组动物在第4天处死后测得脑含水量,结果显示致伤后第1天,两组 V_{mca} 明显下降,第2、3、4天对照组 V_{mca} 分别为(191±43)、(17.9±4.9)、(19.7±4.5) cm·s⁻¹,治疗组分别为(256±46)、(24.5±4.5)、(25.8±4.5) cm·s⁻¹。复方丹参注射液治疗后第2、3、4天,治疗组 V_{mca} 升高($P<0.05$),对照组脑组织含水量为(81.76±0.53)%,治疗组为(79.05±0.54)%,治疗组低于对照组($P<0.05$)。复方丹参注射液可以通过纠正脑缺血、缺氧,降低组织内Ca²⁺超载及细胞膜的损害从而减轻脑水肿,表明脑外伤后早期应用复方丹参注射液,可以起到改善脑外伤后的低血流速度状态和减轻脑水肿的作用。

1.2 三七类制剂

三七对脑缺血的保护作用,对心血管系统有益^[15],且是预防和治疗缺血性疾病使用最广泛的中药材。它的主要活性成分是皂苷^[16],具有活血祛瘀、通脉活络功效,有利于血肿的吸收^[17]。

1.2.1 三七总皂苷注射液 聂亚雄等^[17]采用胶原酶法制备高血压脑出血大鼠模型,模型组从颅内注入含VII型胶原酶0.6 U氯化钠溶液0.6 μL,术后4 h从原穿刺点颅内注入15 μL氯化钠溶液,2 min以上

缓慢注射,留针7 min,缓慢退针5 min。24、72 h后取脑测脑水含量及钠、钾离子含量及测血肿直径。假手术组从颅内注入0.6 μL 氯化钠溶液,其余同模型组。高、中、低剂量组于术后4 h分别注入颅内15 μL 含三七总皂苷注射液0.100、0.020、0.002 mg的氯化钠溶液,余同模型组。结果显示,三七总皂苷注射液干预各组大鼠的神经缺损症状记分增加,三七总皂苷高、中剂量颅内注入组在脑出血24、72 h,出血侧皮质及基底节脑水含量及钠离子浓度较模型组明显增加且大鼠脑出血72 h脑血肿直径较模型组变小(均 $P<0.05$)。研究证明,三七总皂苷注射液超早期治疗脑出血,可加剧早期脑水肿,引起大鼠神经功能缺损评分增加,但有利于血肿的吸收,并减轻大鼠脑出血7 d后脑水肿,可以积极上调代表神经可塑性增强的微管结合蛋白2(MAP-2)和轴突膜蛋白(GAP-43)的表达。

1.2.2 三七颗粒 陈晓峰等^[18]应用自体血注射建立脑出血大鼠模型,210只大鼠造模后随机分为即刻给药组、第1天给药组、第2天给药组、第3天给药组、第5天给药组、第7天给药组及对照组,每组30只。在相应时间给予各组大鼠三七颗粒溶液ig,剂量1 mL $\cdot$ mg⁻¹,每天2次;造模后第8天观察各组大鼠脑组织含水量、血肿体积及血肿周围脑组织B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)的表达。结果表明,除了即刻给药组,各给药组脑水肿体积均小于对照组($P<0.05$);且与对照组相比,各给药组大鼠脑组织Bcl-2表达明显增高($P<0.05$),表明三七颗粒对脑出血后脑损伤的保护作用可能是通过上调脑组织Bcl-2蛋白表达、抑制脑组织细胞凋亡而实现的。

1.2.3 血塞通注射液 血塞通注射液主要活性成分是三七皂苷,蒙兰青等^[19]将198只大鼠随机分为假手术组(6只)、模型组(脑出血+氯化钠溶液、30只)、治疗组(脑出血+血塞通、30只),模型组和治疗组按脑出血后12 h及1、3、5、7 d的不同时间点随机分为5个亚组,每个亚组6只。制造大鼠脑出血模型,治疗组ip血塞通注射液30 mg $\cdot$ kg⁻¹,每天1次,模型组ip同体积氯化钠溶液,采用干湿重法、免疫组织化学染色、逆转录聚合酶链反应技术分别测定脑含水量、水通道蛋白-4和水通道蛋白-4 mRNA的表达。结果显示,与模型组比较,治疗组脑耗水量明显降低、治疗组水通道蛋白-4 mRNA含量在各个相应时间点均降低($P<0.05$)。结果提示血塞通通过抑制水通道蛋白-4的表达减轻脑出血后脑水肿的形成,可能是其分子机制之一。

Nie等^[20]采用胶原酶法诱导高血压伴脑出血的大鼠模型,治疗组和模型组分别腹腔内iv血塞通注射液或氯化钠溶液,每天2次。建模后24、72 h测定不同组大鼠脑中水、钠、钾离子含量和血肿直径。结果显示,与模型组比较,血塞通处理大鼠神经缺损症状加重,同侧皮层和基底神经节水钠离子含量显著升高,钾离子含量较低,血肿直径明显较小。由此可见血塞通注射液在脑出血早期应用时可能加重脑水肿,增加神经缺损评分,但可促进血肿的吸收,所以血塞通注射液在超早期治疗脑出血量大的患者时应慎用。

2 临床研究

临床上治疗脑水肿的中成药有丹参类制剂、三七类制剂,经典名方为桃核承气汤,临床上治疗脑水肿的疗效指标多数为脑水肿面积、颅内压、神经功能缺损评分等。

2.1 中成药

近年来进行了丹参注射液、复方丹参注射液、丹红注射液、注射用七叶皂苷钠和血塞通注射液治疗脑水肿的临床研究。

2.1.1 丹参类制剂 大量临床研究表明,丹参类制剂可以改善脑水肿,主要是注射剂的剂型,如丹参注射液、复方丹参注射液和丹红注射液,它们可通过降低颅内压、改善颅脑损伤和扩张脑内血管等作用来改善脑水肿。

丹参注射液具有促进血液循环和、祛除血瘀的功效,在中国已被广泛用于治疗心血管疾病^[21]。柴景丽等^[22]选取100例颅脑损伤合并脑水肿患者,按照中心随机法将患者分为2组(各50例),通过静脉滴注的方法给药,对照组仅接受依达拉奉治疗,2周为1个疗程,实验组则接受依达拉奉联合复方丹参注射液进行治疗,20 mL复方丹参注射液与500 mL 5%葡萄糖注射液混合,静脉注射。对比两组颅脑损伤合并脑水肿患者治疗效果的差异性。实验数据显示,对照组脑水肿面积减少了14.8 cm²,实验组脑水肿面积减少了18.04 cm²,实验组颅脑损伤合并脑水肿患者颅内压、格拉斯哥(GCS)评分改善情况和脑水肿减少面积明显优于对照组(均 $P<0.05$)。复方丹参注射液联合依达拉奉治疗颅脑损伤合并脑水肿可以有效降低患者的颅内压水平,减少患者脑水肿的面积,对颅脑损伤合并脑水肿患者生活质量的改善十分有益。

孙立谦等^[23]将82例脑水肿患者进行临床试验,随机分为对照组和治疗组(各41例),两组均予以常

规治疗,对照组采用依达拉奉注射液治疗,治疗组在对照组的基础上加用复方丹参注射液治疗,剂量为20 mL。治疗2周后治疗组颅内压水平低于对照组,脑水肿平均面积均有降低,其中治疗组降低了 15.1 cm^2 、对照组降低了 11.8 cm^2 ,治疗组显著低于对照组,因此认为依达拉奉联合复方丹参注射液治疗颅脑损伤合并脑水肿患者可明显增加疗效,降低颅内压及脑水肿面积,效果显著。

赵正华^[24]选取64例颅脑损伤脑水肿患者随机分为对照组和观察组(各32例),对照组给予依达拉奉注射液30 mg与100 mL 0.9%氯化钠液混合后静脉滴注,观察组在对照组基础上联合应用复方丹参注射液20 mL与500 mL 5%葡萄糖注射液混合后静脉滴注,均每日2次,1个疗程持续2周;对患者进行GCS评分,测定颅内压的最低值,比较治疗2周与4周后的CT检查结果,评价临床疗效。治疗后,脑水肿面积均缩小,对照组脑水肿面积降低了 8.4 cm^2 ,观察组脑水肿面积降低了 15.1 cm^2 ,观察组显著低于对照组($P<0.05$);GCS评分观察组高于对照组($P<0.05$)。复方丹参注射液可有效维持血脑屏障的功能,因此认为颅脑损伤脑水肿患者在常规治疗的基础上应用依达拉奉联合复方丹参注射液,可以有效缩小脑部水肿面积,改善疾病症状,增强神经功能,有积极的治疗效果。

古如坚才^[25]选取外伤性脑水肿患者260例作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组(各130例),对照组患者应用20%甘露醇125 mL治疗,观察组患者应用复方丹参注射液(20 mL加5%的葡萄糖500 mL)联合甘露醇治疗,每日静脉滴注2~3次,连续治疗7 d为1个疗程。比较两组患者的临床疗效,并将比较结果及两组患者的临床资料进行回顾性分析。结果显示观察组总有效人数为122,对照组总有效人数为110,观察组临床疗效显著优于对照组,因此认为应用复方丹参注射液联合甘露醇治疗外伤性脑水肿的临床疗效显著。

王国涛^[26]选取60例重型颅脑损伤患者随机分为对照组25例和观察组35例,对照组在常规治疗基础上加尼莫地平10 mg,观察组在对照组基础上联合复方丹参注射液20 mL加入5%葡萄糖液500 mL中,均静脉滴注,每日1次,共14 d。观察治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、脑水肿体积的变化。结果数据显示观察组脑水肿体积低于对照组,神经功能缺损评分观察组显著低于对照组,对照组给药后脑水肿体积(13.09 ± 1.57) cm^3 ,观

察组给药后脑水肿体积为(10.36 ± 1.69) cm^3 。由此可见,尼莫地平与复方丹参注射液联合应用能进一步提高重型颅脑损伤并发脑水肿患者的临床疗效,比单独使用尼莫地平效果更加明显。

殷宝煜等^[27]选择65例脑损伤患者随机分为对照组34例和实验组31例,对照组常规治疗,实验组在对照组基础上加用复方丹参注射液、每天20 mL,稀释后静脉滴注,连用14 d。动态观察颅内压和脑水肿情况,结果发现实验组脑水肿面积和颅内压均低于对照组(均 $P<0.05$),实验组和对照组第14天颅内压分别为(185 ± 84)、(210 ± 91) mmH₂O (1 mmH₂O=9.806 6 $\times 10^{-6}$ MPa),复方丹参注射液可以扩张脑内小静脉血管,有效减轻颅脑损伤后脑水肿和颅内压增高。

曹楚南等^[28]将60例脑出血术后患者随机分为对照组和治疗组各30例,治疗组采用常规治疗+丹参注射液20 mL静脉滴注,每日1次,术后3周采用GCS预后评分,其中治疗组25例恢复良好,对照组17例恢复良好,治疗组效果明显优于对照组($P<0.05$),治疗组预后良好,可见复方丹参注射液有助于减少脑水肿,增加脑血流量。

许多研究表明大剂量活血化瘀药对脑水肿有一定疗效。王雪^[29]选取脑出血迟发性脑水肿患者100例作为研究对象,随机分为观察组和对照组(各50例),对照组实施常规治疗,观察组静脉滴注40 mL丹红注射液与100 mL 5%葡萄糖溶液混合,每天2次。对比两组治疗效果及脑水肿体积。结果显示治疗后观察组与对照组脑水肿体积分别为(19.9 ± 2.5)、(16.3 ± 2.0) cm^3 ,观察组和对照组总有效率分别是90%和74%。卢云等^[30]将80例迟发性脑水肿患者随机分为治疗组和对照组(各40例),对照组采用常规西医治疗;治疗组在对照组治疗的基础上加用注射丹红注射液40 mL(加5%葡萄糖注射液100 mL),静脉滴注,每天2次。比较两组患者治疗前后出血量、脑水肿程度及神经功能缺损评分。结果治疗后两组患者脑水肿及血肿体积均缩小,观察组和对照组脑水肿体积分别是(17.46 ± 4.46)、(20.93 ± 5.59) cm^3 ,治疗组水肿体积缩小更明显($P<0.05$);两组患者神经功能缺损程度均有改善,治疗组治疗后53.00分,对照组治疗后28.00分,可见治疗组神经功能改善得更明显。

2.1.2 三七类制剂 三七类制剂治疗脑水肿主要有注射用七叶皂苷钠和血塞通注射液,临床研究发现其可通过促进神经功能恢复、降低颅内压等作用

发挥治疗脑水肿的疗效。

杨莹辉^[31]选取脑出血脑水肿患者80例,用随机数字法分组,研究组40例用注射用七叶皂苷钠20 mg混合到250 mL注射用氯化钠溶液中联合甘油果糖治疗,静脉滴注,每天1次。对照组40例行甘露醇联合地塞米松治疗,观察两组患者治疗状况。治疗后研究组水肿量和血肿量均低于对照组($P<0.05$),治疗前实验组和对照组水肿量分别为 (21.69 ± 7.41) 、 (21.68 ± 7.40) mL,治疗后两组水肿量分别为 (15.20 ± 4.21) 、 (19.87 ± 5.34) mL,说明注射用七叶皂苷钠联合甘油果糖治疗脑出血脑水肿,可显著降低血肿量,改善患者日常生活能力和神经功能,可能与其促进前列腺素 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)分泌,拮抗前列腺素 E_1 (PGE_1)的释放,可阻断 Ca^{2+} 通道,抑制炎性物质释放提升SOD活性,清除氧自由基,促进神经细胞再生等作用相关。

张勇等^[32]为探讨依达拉奉联合血塞通注射液对脑出血后期脑组织水肿的作用,将130例患者随机分为2组,对照组65例给予20%甘露醇,静脉滴注,连用2周;治疗组65例在上述治疗基础上给予血塞通注射液0.5 g,静脉滴注,每天1次,同时给予依达拉奉30 mg加入注射用氯化钠溶液静脉滴注,每天2次,连用2周。结果表明治疗组显效率73.84%、有效率23.08%,对照组显效率23.08%、有效率61.54%,显效率治疗组明显优于对照组;治疗组和对照组水肿平均缩小面积分别为47.62、26.51 cm^3 ,治疗组明显优于对照组;神经功能缺损评分,在治疗3、4周后,治疗组评分明显优于对照组($P<0.05$)。研究表明依达拉奉和血塞通注射液联用,可明显减轻细胞损伤和脑水肿,改善神经功能,提高治愈率。

2.2 经典名方

桃核承气汤出自《伤寒论》,一直沿用至今,由桃仁、大黄、甘草、芒硝、桂枝5味中药组成,具有利水消肿、祛瘀通络的作用^[33]。为观察桃核承气汤联合甘露醇治疗高血压性脑出血急性期脑水肿患者的疗效,董荣蓉^[34]选取62例高血压性脑出血急性期脑水肿患者,随机分为对照组和观察组(各31例),对照组给予甘露醇治疗,观察组在对照组基础上给予桃核承气汤治疗,比较两组治疗前后脑血流动力学指标、疗效和并发症发生率。结果显示,观察组双侧颞窗大脑中动脉平均血流速度、搏动指数水平均高于对照组($P<0.05$),阻抗指数、C反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平均低于对照组($P<$

0.05);观察组总有效率为30%,对照组总有效率22%,观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。说明桃核承气汤联合甘露醇治疗高血压性脑出血急性期脑水肿患者可提高治疗总有效率,改善脑血流动力学指标水平,以及降低炎性因子水平,优于单纯甘露醇治疗效果。

陈宗凤^[35]选取40例高血压性脑出血患者随机分为对照组和观察组(各20例),对照组采用甘露醇脱水治疗,观察组采用桃核承气汤结合甘露醇治疗,对两组患者在治疗完成后的效果进行分析。结果显示,观察组20例治疗前脑水肿体积 (20.35 ± 3.24) mL,治疗后 (7.54 ± 2.14) mL;对照组20例,治疗前脑水肿体积 (20.24 ± 2.65) mL,治疗后 (13.25 ± 3.31) mL;观察组水肿体积低于对照组($P<0.05$),结果显示桃核承气汤联合甘露醇治疗高血压性脑出血急性期脑水肿患者可提高治疗总有效率,改善脑血流动力学指标水平,以及降低炎性因子水平,优于单纯甘露醇治疗效果。

李敏捷等^[36]采用回顾性分析的方法,选取86例高血压性脑出血患者,根据治疗方法的不同分为2组,实验组采用桃核承气汤及甘露醇联合治疗,每天2次,疗程21 d,对照组采用单纯甘露醇脱水治疗,疗程结束后对两组治疗前后神经功能缺损评分、日常生活功能评分、中医症状及体征评分、头颅CT出血灶血肿大小进行比较,记录并发症的发生率并进行组间比较。结果显示,对照组和实验组治疗后血肿体积分别是 (12.84 ± 3.25) 、 (7.83 ± 3.61) mL,实验组脑血肿体积明显低于对照组($P<0.05$),表明将桃核承气汤合理用于脑出血脑水肿的常规药物治疗中可缩短病人血肿的吸收时间,有效改善继发性的脑水肿,更快地使患者神经功能缺失的症状得以改善,促进脑出血患者脑血肿周围血肿带的吸收,与其消肿利水作用相关。

3 结语

目前多以祛瘀利水法治疗脑水肿,“血不利则为水”,达到“祛瘀生新”的目的,津血相关,同生互化,且二者生理功能相似,血滞为瘀,津停则为水饮,因而水与瘀也密切相关。“血不利”可导致水饮积聚,水饮反过来加重“血不利”,由此认定活血化瘀类中药可以更有效促进脑出血后迟发性脑水肿吸收^[5,37]。

本文综述了近年来中成药以及经典名方治疗脑水肿的药理及临床研究进展。药理研究发现这些中成药对脑水肿的作用主要通过降低损伤脑组

织中细胞因子的表达、改善血脑屏障的通透性、增强神经功能以及血管通透性等达到治疗目的。脑水肿的治疗靶点包括离子通道、水通道蛋白、基质金属蛋白酶等,上述药理研究中的中成药类制剂主要组成均为丹参和三七,丹参、三七均有活血、祛瘀的功效,均可通过祛瘀达到利水的效果,改善脑水肿;丹参和三七类制剂都具有类似钙拮抗剂的作用,能明显增加微循环血流,减轻组织缺血,清除自由基;通过调节Bcl-2表达、MDA含量、SOD活性等改善脑水肿;水通道主要靶点有水通道蛋白1、水通道蛋白2、水通道蛋白3和水通道蛋白4等,离子通道主要靶点为钠钾氯共转运蛋白等。目前对脑水肿的药理研究大部分集中在水通道,对离子通道研究得较少,未来的相关研究中可对离子通道相关的机制及靶点展开更深入的研究。

临床研究大都在疗程结束后检测脑水肿患者颅内压、GCS评分改善情况和脑水肿减少体积等指标,在临床研究中丹参类制剂、三七类制剂及桃核承气汤均取得了良好的疗效,给药组均比常规治疗组疗效显著,改善效果更好,总有效率更高。但目前的临床研究样本量较少、单中心、受试对象和研究者均知道试验组和对照组的分组情况以及所给予的干预措施(非盲法),使得试验影响因素较多,证据的说服力较低。因此以后的临床研究应在试验设计方面加以提高,如采用多中心、大样本、随机化和盲法试验,以增加证据的说服力。未来可采集人体血清样本进行相关蛋白的检测,对作用机制进一步深入验证;同时将动物实验研究得到的靶向性组分或者小分子开展临床研究,进一步探究影响脑水肿形成的其他因子,进而明确其药理作用机制,为中药类制剂治疗脑水肿提供更有力的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jha S K. Cerebral edema and its management [J]. Med J Armed Forces India, 2003, 59(4): 326-331.
- [2] Stokum J A, Gerzanich V, Simard J M. Molecular pathophysiology of cerebral edema [J]. J Cerebral Blood Flow Metab, 2016, 36(3): 513-538.
- [3] 刘霞, 马金玉. 甘露醇治疗脑水肿的剂量与不良反应分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2021, 27(5): 711-714.
Liu X, Ma J Y. Dose mannitol in the treatment of cerebral edema and adverse reaction analysis [J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2021, 27(5): 711-714.
- [4] 李想. 依达拉奉对颅脑损伤急性脑水肿患者氧自由基及脑血流动力学的影响 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(5): 159-161.
- [5] Li X. Effect of edaravone on oxygen free radicals and cerebral hemodynamics in patients with acute cerebral edema after craniocerebral injury [J]. Chin J Ration Drug Use, 2019, 16(5): 159-161.
- [6] 卢云, 李明非, 张晓云. 大剂量活血化瘀中药治疗脑出血后迟发性脑水肿疗效观察 [J]. 北京中医药, 2015, 34(7): 523-525.
Lu Y, Li M F, Zhang X Y. Effect of large dose of traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing stasis on delayed cerebral edema after cerebral hemorrhage [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2015, 34(7): 523-525.
- [7] 田方泽, 宋文婷, 姚明江, 等. 神经血管单元在缺血性脑水肿中作用机制和中药对其治疗的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 759-762.
Tian F Z, Song W T, Yao M J, et al. Research progress on the mechanism of neurovascular unit in ischemic brain edema and the treatment of traditional Chinese medicine [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(6): 759-762.
- [8] 古春青. 张运克教授治疗缺血性中风急性期脑水肿经验 [J]. 中医研究, 2020, 33(12): 45-48.
Gu C Q. Professor Zhang Yunke's experience in treating cerebral edema in acute stage of ischemic stroke [J]. Tradit Chin Med Res, 2020, 33(12): 45-48.
- [9] 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.
- [10] 董蕊, 郑毅男. 丹参中丹参酮成分的分离与鉴定 [J]. 吉林师范大学学报: 自然科学版, 2004, 25(2): 100-101, 104.
Dong R, Zheng Y N. The isolation and identification of tanshinone components in Tanshin [J]. J Jilin Norm Univ: Nat Sci Ed, 2004, 25(2): 100-101, 104.
- [11] 王庆伟, 杨频, 张立伟. 丹参酮的有效分离 [J]. 山西大学学报: 自然科学版, 1994, 17(3): 294-298.
Wang Q W, Yang P, Zhang L W. Effective separation of tanshinone [J]. J Shanxi Univ: Nat Sci Ed, 1994, 17(3): 294-298.
- [12] 成长青, 马志青. 丹参联合醒脑静注射液对高血压性脑出血患者继发性脑水肿及日常生活能力的影响研究 [J]. 中外医疗, 2020, 39(13): 93-95.
Chang Q, Ma Z Q. Effect of *Salvia miltiorrhiza* combined with Xingnaojing Injection on secondary brain edema and activities of daily living in patients with hypertensive cerebral hemorrhage [J]. Chin Foreign Med, 2020, 39(13): 93-95.

- [12] 刘洋, 薛洪利, 潘冬生, 等. 骨髓间充质干细胞自体移植及丹参注射液对大鼠冷冻伤脑水肿模型的长期疗效观察 [J]. 环球中医药, 2013, 6(S1): 9-10.
Liu Y, Xue H L, Pan D S, et al. Long-term effects of autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells and *Salvia miltiorrhiza* Injection on brain edema induced by cryoinjury in rats [J]. Glob Tradit Chin Med, 2013, 6(S1): 9-10.
- [13] 张震中, 张宾辉, 陈眉. 丹参注射液防治脑出血急性期脑水肿的实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2003, 13(6): 29-31.
Zhang Z Z, Zhang B H, Chen M. Experimental study on prevention and treatment of cerebral edema in acute stage of intracerebral hemorrhage with *Salvia miltiorrhiza* Injection [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2003, 13(6): 29-31.
- [14] 杨波, 关方霞, 刘书君, 等. 复方丹参注射液对兔脑外伤后经颅多普勒和脑水肿的影响 [J]. 中国医学影像技术, 2000, 16(6): 502-503.
Yang B, Guan F X, Liu S J, et al. Effect of compound *Salvia miltiorrhiza* Injection on transcranial Doppler and brain edema after traumatic brain injury in rabbits [J]. Chin J Med Imag Technol, 2000, 16(6): 502-503.
- [15] Ng T B. Pharmacological activity of Sanchi Ginseng (*Panax notoginseng*) [J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(8): 1007-1019.
- [16] Yang F, Ma Q, Matsabisa M G, et al. *Panax notoginseng* for cerebral ischemia: A systematic review [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(6): 1331-1351.
- [17] 聂亚雄, 尹剑, 朱文龙, 等. 三七总皂苷注射液对脑出血大鼠颅内血肿及脑水肿的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(3): 37-39.
Nie Y X, Yin J, Zhu W L, et al. Effect of *Panax notoginseng* Saponins Injection on intracranial hematoma and brain edema in rats with intracerebral hemorrhage [J]. J Hunan Univ Tradit Chin Med, 2009, 29(3): 37-39.
- [18] 陈晓锋, 宋孝光. 三七及其应用时间对急性脑出血大鼠脑水肿、脑血肿体积和脑组织Bcl-2表达的影响 [J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(3): 191-193.
Chen X F, Song X G. Effects of *Panax notoginseng* and its application time on cerebral edema, cerebral hematoma volume and Bcl-2 expression in brain tissue in rats with acute cerebral hemorrhage [J]. J Clin Neurol, 2011, 24(3): 191-193.
- [19] 蒙兰青, 黄瑞雅, 祝成亮, 等. 三七总皂甙对脑出血后大鼠脑水肿及水通道蛋白-4表达的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(1): 53-56.
Meng L Q, Huang R Y, Zhu C L, et al. Effects of *Panax notoginseng* saponins on brain edema and aquaporin-4 expression in rats after intracerebral hemorrhage [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2007, 9(1): 53-56.
- [20] 聂亚雄, 王东, 张雄, 等. 三七总皂苷注射液对脑出血大鼠脑水肿的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(10): 922-925.
Nie Y X, Wang D, Zhang X, et al. Effect of *Panax notoginseng* Saponins Injection on brain edema in intracerebral hemorrhage [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2006, 26(10): 922-925.
- [21] Yuan T, Chen Y, Zhou X, et al. Effectiveness and safety of Danshen Injection on heart failure: Protocol for a systematic review and Meta-analysis [J]. Medicine, 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000015636.
- [22] 柴景丽. 复方丹参注射液联合依达拉奉治疗颅脑损伤合并脑水肿的临床分析 [J]. 中外女性健康研究, 2016, 6(6): 214, 211.
Chai J L. Clinical analysis of compound Danshen Injection combined with edaravone in the treatment of craniocerebral injury with brain edema [J]. Women's Health Res, 2016, 6(6): 214, 211.
- [23] 孙立谦. 复方丹参注射液联合依达拉奉治疗颅脑损伤合并脑水肿41例 [J]. 陕西中医, 2014, 35(6): 660-661.
Sun L Q. Compound *Salvia miltiorrhiza* Injection combined with edaravone in the treatment of 41 cases of craniocerebral injury with cerebral edema [J]. Shaanxi Tradit Chin Med, 2014, 35(6): 660-661.
- [24] 赵正华. 依达拉奉联合复方丹参注射液治疗颅脑损伤脑水肿32例 [J]. 河南中医, 2013, 33(7): 1060-1061.
Zhao Z H. Pursuant to the adr of joint Compound *Salvia miltiorrhiza* Injection in the treatment of craniocerebral injury cerebral edema 32 cases [J]. Henan Tradit Chin Med, 2013, 33(7): 1060-1061.
- [25] 古如坚才. 应用复方丹参注射液联合甘露醇治疗外伤性脑水肿的疗效分析 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(14): 25-26.
Gu R J C. Effect of Compound *Salvia miltiorrhiza* Injection combined with mannitol in the treatment of traumatic brain edema [J]. Contemp Med Symp, 2014, 12(14): 25-26.
- [26] 王国涛. 尼莫地平联合复方丹参注射液治疗重型颅脑损伤脑水肿35例疗效分析 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(6): 80-81.
Wang G T. Efficacy analysis of nimodipine combined with Compound *Salvia miltiorrhiza* Injection in the treatment of 35 cases of severe craniocerebral injury with brain edema [J]. China Mod Med, 2009, 16(6): 80-81.
- [27] 殷宝煜, 王恒武, 陆岩, 等. 复方丹参注射液治疗外伤性脑水肿临床研究 [J]. 井冈山医学学报, 2005, 12(1): 2-3.
Yin B Y, Wang H W, Lu Y, et al. Clinical study of

- Compound *Salvia miltiorrhiza* Injection in the treatment of traumatic brain edema [J]. J Jinggangshan Med Coll, 2005, 12(1): 2-3.
- [28] 曹楚南, 陈永顺, 甘鸿川, 等. 丹参注射液治疗脑溢血术后脑水肿临床疗效分析 [J]. 贵阳中医学院学报, 2004(3): 1.
- Cao C N, Chen Y S, Gan H C, et al. *Salvia miltiorrhiza* Injection treating cerebral hemorrhage postoperative brain edema clinical curative effect analysis [J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med, 2004(3): 1.
- [29] 王雪. 大剂量活血化瘀中药治疗脑出血后迟发性脑水肿疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(34): 168-169.
- Wang X. Effect of large dose of traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing stasis on delayed cerebral edema after cerebral hemorrhage [J]. Cardiovasc Dis Electr J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 6(34): 168-169.
- [30] 卢云, 李明非, 张晓云. 大剂量活血化瘀中药治疗脑出血后迟发性脑水肿疗效观察 [J]. 北京中医药, 2015, 34(7): 523-525.
- Lu Y, Li M F, Zhang X Y. Effect of large dose of traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing stasis on delayed cerebral edema after cerebral hemorrhage [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2015, 34(7): 523-525.
- [31] 杨莹辉. 注射用七叶皂苷钠联合甘油果糖治疗脑出血脑水肿的临床疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(28): 172-173, 182.
- Yang Y H. Clinical observation of Sodium Aescinate for Injection combined with glycerin fructose in the treatment of cerebral hemorrhage and cerebral edema [J]. Electr J Clin Med Liter, 2020, 7(28): 172-173, 182.
- [32] 张勇, 张秀芝. 依达拉奉联合血塞通注射液治疗脑出血后期顽固性脑水肿的作用研究 [J]. 甘肃中医, 2009, 22(7): 15-16.
- Zhang Y, Zhang X Z. Study on the effect of edaravone combined with Xuesaitong Injection in the treatment of refractory cerebral edema in the late stage of cerebral hemorrhage [J]. Gansu Tradit Chin Med, 2009, 22(7): 15-16.
- [33] 刘雨涵, 关雅戈, 韩晨, 等. 经典名方桃核承气汤物质基准关键质量属性传递规律分析 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2011-2021.
- Liu Y H, Guan Y G, Han C, et al. Analysis on transmission law of critical quality attributes of classical prescription Taohe Chengqi Decoction substance benchmarks [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(7): 2011-2021.
- [34] 董荣蓉. 桃核承气汤联合甘露醇治疗高血压性脑出血急性期脑水肿患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2021, 33(21): 71-73.
- Dong R R. Effects of Taohe Chengqi Decoction combined with mannitol in treatment of acute cerebral edema in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Med J Chin People's Health, 2021, 33(21): 71-73.
- [35] 陈宗凤. 桃核承气汤结合甘露醇治疗高血压性脑出血急性期脑水肿的临床研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(22): 161, 181.
- Chen Z F. Clinical study of Taohe Chengqi Decoction combined with mannitol in the treatment of cerebral edema in acute stage of hypertensive cerebral hemorrhage [J]. Cardiovasc Dis Electr J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 8(22): 161, 181.
- [36] 李敏捷, 吕钊, 张鹏. 桃核承气汤结合甘露醇治疗高血压性脑出血急性期脑水肿的临床研究 [J]. 实用老年医学, 2018, 32(9): 849-851.
- Li J J, Lv Z, Zhang P. Clinical study of Taohe Chengqi Decoction combined with mannitol in the treatment of cerebral edema in acute stage of hypertensive cerebral hemorrhage [J]. Pract Geriatr, 2018, 32(9): 849-851.
- [37] 杨春昆, 朱勤伟, 潘清泉, 等. "血不利则为水"的机制探讨及临床应用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(2): 213-216.
- Yang C K, Zhu Q W, Pan Q Q, et al. Mechanism and clinical application of "Blood Disorder Causes Retained Water" [J]. World J Integr Tradit West Med, 2023, 18(2): 213-216.

[责任编辑 李红珠]