

破瘀醒神法治疗脑出血的实验研究进展

黄卓¹, 王明红^{2*}, 毛文琼³

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²云南中医药大学第一附属医院脑病科, 云南 昆明

³云南省楚雄州姚安县中医医院老年病科, 云南 楚雄

收稿日期: 2025年8月29日; 录用日期: 2025年9月23日; 发布日期: 2025年9月29日

摘要

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血, 占脑卒中的20%~30%, 在急性期病死率高达30%~40%。其病理机制复杂, 目前治疗手段主要是对症处理, 包括吸氧镇静、使用高渗脱水药、降压药、止血药及亚低温治疗等, 具有外科干预指征的患者可行外科治疗。但尚缺乏能显著改善预后的治疗手段。在中医学中, 脑出血属于“出血性中风”范畴, “瘀血”是该病发生发展过程的关键因素。在我国“八五”攻关期间, 以国医大师任继学教授为代表, 确立了以破血化瘀、泄热醒神、豁痰开窍为内涵的“破瘀醒神法”。具体来说, 任继学教授自拟了“破瘀醒神汤”。在此基础上, 任继学教授对经典著作熟读深思, 结合丰富的临床经验, 提出了“脑髓理论”, 其团队在此理论指导下提出了髓虚毒损的病机, 增加了破瘀醒神法的理论内涵, 促进其新的发展。具体来说, 课题组自拟了“脑出血方”(又称“益髓破血方”)。本文通过汇总对破瘀醒神汤、脑出血方(益髓破血方)的实验研究发现破瘀醒神法治疗脑出血作用涉及减轻脑水肿、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡和调节细胞自噬。本文对破瘀醒神法治疗脑出血的实验研究进行综述, 以期为中医药治疗脑出血方案提供参考。

关键词

脑出血, 破瘀醒神法, 组方, 实验研究

Progress of Experimental Research on the Treatment of the Intracerebral Hemorrhage by the Method of Breaking Blood Stasis and Awakenning the Mind

Zhuo Huang¹, Minghong Wang^{2*}, Wenqiong Mao³

¹The First Clinical Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 黄卓, 王明红, 毛文琼. 破瘀醒神法治疗脑出血的实验研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 611-618.
DOI: 10.12677/acm.2025.15102798

²Department of Brain Disease, The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

³Department of Geriatrics, Yao'an County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chuxiong Yunnan

Received: August 29, 2025; accepted: September 23, 2025; published: September 29, 2025

Abstract

Intracerebral hemorrhage (ICH) refers to the non-traumatic rupture of blood vessels in the brain parenchyma, accounting for 20% to 30% of stroke, and the fatality rate is as high as 30% to 40% in the acute stage. Its pathological mechanism is complex. At present, the main treatment methods are symptomatic treatment, including oxygen inhalation and sedation, hypertonic dehydration drugs, antihypertensive drugs, hemostatic drugs, and mild hypothermia therapy. Surgical treatment is feasible for patients with surgical intervention indications. However, there is still a lack of treatment methods that can significantly improve the prognosis. In traditional Chinese medicine, the intracerebral hemorrhage belongs to the category of "hemorrhagic stroke", and "blood stasis" is the key factor in the process of this disease. During my country's "Eighth Five-Year Plan" research period, represented by Professor Ren Jixue, a master of traditional Chinese medicine, the "method of breaking blood stasis and awakening the mind" with the connotation of breaking blood and removing blood stasis, dissipating heat and rejuvenating the mind, and eliminating phlegm and opening resuscitation was established. Specifically, Professor Ren Jixue made his own "Broken Blood Stasis and Awoken the Mind Decoction". On this basis, Professor Ren Jixue has read and thought deeply about classic works, combined with rich clinical practice, and put forward the "brain theory". Under the guidance of this theory, his team proposed the pathogenesis of marrow deficiency and toxin damage, and developed the theory of breaking blood stasis and rejuvenating spirit. Connotation, promote its new. Specifically, the research group drafted its own "brain prescription" (also known as "marrow-benefiting and blood-breaking prescription"). This article summarizes the experimental research of Broken Blood Stasis and Awoken the Mind Decoction and Naochuxue prescription (Yisuipoxue prescription) and finds that breaking blood stasis and awakening the mind treatment of brain involves reducing brain edema, reducing inflammatory reaction, inhibiting apoptosis and regulating autophagy. This article summarizes the experimental studies on the treatment of brain with the method of breaking blood stasis and awakening the mind, in order to provide reference for the treatment of brain with traditional Chinese medicine.

Keywords

Intracerebral Hemorrhage, The Method of Breaking Blood Stasis and Awakening the Mind, Formula, Experimental Studies

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据统计,脑卒中是我国居民死亡的首位病因,脑出血作为脑卒中的一种严重亚型,根据全球疾病负担结果显示,我国入院卒中患者中脑出血患者比例超过 10%,因卒中死亡人数中有 50%左右死于脑出血[1]。脑出血的病理过程主要涉及两个方面:原发性损伤和继发性损伤。脑出血的基本治疗原则为:脱水以减轻脑水肿、控制血压、防止出血、保护脑组织、促进神经功能恢复及防治并发症。治疗分为内科和

外科治疗。但目前尚未有能显著改善预后的治疗手段,常规治疗后仍会出现严重的神经损伤和死亡[2]。

在中医学中,脑出血属于中风病“出血性中风”的范畴。“阳气者,大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥”,《内经》提出中风的病机为阴阳失调,气血逆乱,上犯于脑。清代《医学衷中参西录》将中风证型分为“充血”与“贫血”,相当于对应现代医学的脑出血和脑梗死。1997年《中医临床诊疗术语》明确将中风分为“出血性中风”与“缺血性中风”,体现了对出血性中风病理特点的进一步认识与分类的进一步规范[3]。出血性中风其病症见患者猝然昏仆,不省人事,半身不遂,口眼歪斜,语言不利,其病位在脑,与心、肝、脾、肾密切相关,传统认为其病理因素为“风、火、痰、瘀、虚”,出血性中风的证候特征是血溢脑脉之外,经络受到瘀血阻滞所引起的脑髓神机受损。《素问·阴阳应象大论》有云:“血实宜决之”,《血证论·瘀血》有云:“离经之血,虽清血鲜血,亦是瘀血,凡血证总以去瘀为要”,均认为活血破瘀是主要治法。现代医家任继学教授认为出血性中风是由于风、火、痰、瘀、虚导致血溢脉外,血液稽留成积,继而为瘀肿,毒自内生,毒害脑髓,神机受损。国医大师张学文[4]提出颅脑水瘀这一概念,认为因气血虚弱或肾虚,导致气血运行不畅,脑脉瘀阻或络破血溢,而成瘀血,与外渗的水液互结于脑内,闭塞脑窍,神机失明。院立新等[5]认为出血性中风是络破血溢,瘀停脉外,化生痰水,相互胶着,损伤脑髓。赵建军教授团队继承任老“脑髓理论”的学术思想,提出“髓虚毒损”的病机[6]。任老认为,元气化肾精而成脑髓,其受五脏六腑之精气上奉,“气街”沟通气血运行,“琼室”贮存津液,气血津液充足,脑髓阴阳相互作用产生元神,为一身之主宰,即脏腑皆听命于脑,脑神调节脏腑功能,形成了脑髓与脏腑互相为用的平衡关系,此为脑髓理论之内涵。患者年老体虚,情志过极,气血逆乱,影响脑髓正常功能,即为“髓虚”,血溢脉外,而成瘀血,酿生痰热,胶着成毒,损伤脑髓,是为“毒损”。所以,血瘀致病贯穿出血性中风的始终,是其核心病机,而髓虚毒损在病程中如影随形。所以破血化瘀、泄热醒神、豁痰开窍、补髓填精是其主要的治法。

2. 脑出血的病因

2.1. 高血压

高血压是原发性脑出血最常见的危险因素。颅内动脉结构特点为内弹力层较厚,但中膜与外膜薄,且没有外弹力层支撑。长期高血压可使脑内小血管的血管壁发生玻璃样变性 & 纤维索性坏死,导致血流动力学及结构改变。血压波动较大时易导致血管破裂,导致出血[7]。高血压脑出血的发病部位以基底节区最多见。

2.2. 淀粉样脑血管病

淀粉样脑血管病是引起脑出血的常见病因之一。其引起的脑出血死亡率低,但有较高的复发风险。一方面 β 淀粉样蛋白(A β)沉积造成脑内血管的淀粉样变性,促进其破裂出血;另一方面 A β 会导致神经元变性及小胶质细胞激活[8]。淀粉样脑血管病引起的脑出血常见的出血部位位于大脑前部的额叶和顶叶等[7]。

2.3. 其他原因

血液病如白血病、再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜、血友病等,以及动脉瘤、动静脉畸形、烟雾病、脑动脉炎、肿瘤及抗凝治疗等均可导致脑出血。

3. 脑出血的病理机制

脑出血的病理损伤分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤为血肿、水肿的占位效应对周围脑组织造成的直接损伤;继发性损伤为红细胞裂解后释放的毒性物质,使周围脑组织发生变性、坏死。脑出

血后,血凝块和血液激活释放的凝血酶、炎症介质及补体等生物活性物质具有细胞毒性作用。这些物质一方面直接损伤脑组织,破坏血脑屏障,加重脑水肿;另一方面其可介导炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等过程。研究发现,凝血酶可以提高细胞间黏附因子1及血管细胞黏附因子1的表达水平,增加血脑屏障的通透性,诱导炎症表达[9]。同时有不少研究发现[10][11],低浓度的凝血酶可以促进神经再生和血管再生,发挥脑保护作用。其作用机制与p44/42丝裂素活化蛋白激酶/p70S6K信号通路密切相关[11]。脑出血后,炎症介质如肿瘤坏死因子 α 、细胞间黏附因子1、单核细胞趋化蛋白1、白细胞介素家族细胞因子表达明显提高,这与核转录因子- κ B的激活密切相关[12]。基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)的激活通过破坏血脑屏障通透性,介导了血管源性脑水肿的发生[13]。此外,红细胞裂解后释放的大量分解产物如血红蛋白、血红素等在脑损伤中起着关键作用。铁和血红素氧化酶(HO-1)是血红素的分解产物。HO-1的高表达可促进小胶质细胞激活和铁沉积,铁的过度聚积可促进小胶质细胞促炎细胞因子的分泌。脑出血后炎症、铁离子和亚铁血红素均会产生大量自由基,导致过度的脂质过氧化反应,改变细胞膜的物理性质,从而导致脑损伤[14]。

4. 破瘀醒神法治疗脑出血

4.1. 破瘀醒神汤组分药理作用分析

破瘀醒神汤主要由水蛭、土鳖虫、桃仁、红花、酒大黄、蒲黄、石菖蒲、豨莶草组成[15],具有破血化瘀、泄热醒神、豁痰开窍之功效。方中水蛭性味咸、苦、平,可破血通经、逐瘀消癥;土鳖虫性味咸、寒,与水蛭合用,加强破血逐瘀之功。桃仁性味苦、甘、平,可活血祛瘀、润肠通便、止咳平喘;红花性味辛、温,与桃仁协同为用,活血祛瘀。大黄性味苦、寒,具有泻下攻积、清热泻火、活血化瘀、利胆退黄、止血等功效,而酒制升提,增加其上行之力。蒲黄性味甘、平,可活血祛瘀、收敛止血、利尿通淋;石菖蒲性味辛、苦、温,可开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃;豨莶草性味辛、苦、寒,可祛风湿、通经络、清热解毒。常加神曲、茯苓、半夏、陈皮等豁痰开窍。因破瘀醒神汤方剂的实验研究经国内外多个数据库检索暂缺,遂分析其组方药物的作用机制。

水蛭的主要成分包括大分子类化合物(水蛭素、肝素、吻蛭素、氨基酸和肝素等)和小分子类物质(糖脂、甾体、蝶啶和羧酸酯类等),具有抗细胞凋亡、抗凝、抗血栓、抗炎等作用[16][17]。王若男等利用水蛭、虻虫水提物探究其对ICH体外模型血肿内源性清除的影响[18],发现与模型组比较,水蛭-虻虫水提物组小胶质细胞BV-2未吞噬的红细胞数量明显更低,说明其可促进血肿内源性吸收,并且发现作用机制与下调TLR4蛋白及上调CD36、PPAR γ 、Nrf2蛋白表达相关。李红等制作尾状核脑出血大鼠模型进行研究[19],发现与假手术组比较,水蛭素组大鼠细胞凋亡率明显降低且脑组织磷酸化组织蛋白酪氨酸激酶2(p-JAK2)和磷酸化信号转导和转录激活因子3(p-STAT3)明显升高,说明水蛭素可抑制ICH后脑细胞凋亡,其机制与抑制JAK2/STAT3有关。

土鳖虫化学成分丰富,主要包括蛋白质及多肽、氨基酸、脂肪酸、生物碱、核苷类等,现代研究发现,土鳖虫具有抗凝、抗血栓、抗炎及调节血脂等作用[20]。贺卫和等[21]研究发现,土鳖虫水提液在家兔体内、外均能延长其血浆部分凝血酶时间(KPTT)、凝血酶原时间(PT)及凝血酶时间(TT),具有明显的抗凝作用。湖南中医药大学课题组[22]通过结扎小鼠双侧颈总动脉和迷走神经制作缺血再灌注小鼠模型,研究发现,土鳖虫水提液能明显延长小鼠耐缺氧时间,机制可能与其增强了脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低了一氧化氮合成酶(NOS)活性,增加谷胱甘肽(GSH)含量和降低一氧化氮(NO)和丙二醛(MDA)含量有关。

桃仁-红花这一经典药对源自《医宗金鉴》中的桃红四物汤,为活血化瘀常用药对之一。桃仁-红

花挥发油的主要成分是 *n*-十碳酸、 α -乙基-苯乙己醇、2-戊基-呋喃、2,3-己二酮、3,3-二甲基-庚烷及辛烷[23]。朱彦名等[24]采用网络药理学研究桃仁-红花-赤芍药对治疗中风后失眠的作用机制,结果发现作用成分核心为黄芩素、 β -谷甾醇及木脂素,作用核心靶点为 Src 蛋白(Src protein, SRC)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK) 1 及 MAPK3 等,富集通路主要为 MAPK 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3 Kinase-Protein Kinase B, PI3K-Akt)信号通路、癌症途径等,由此可见,桃仁-红花-赤芍药对能通过多成分、多靶点、多通路治疗中风后失眠。

大黄是具有“酒制升提”作用的中药。汪坤等[25]研究发现,生大黄、酒大黄均能使脑出血大鼠神经细胞凋亡指数下降,并能明显升高出血脑组织紧密连接附着蛋白 1(ZO-1)和血管内皮钙黏蛋白-2(VE-cadherin-2)的表达,明显降低还原型辅酶 II 氧化酶 2 (NOX2)和肿瘤坏死因子- α 刺激基因 6 (TSG-6)蛋白表达,并能明显提高还原型谷胱甘肽(GSH)的含量,且酒大黄作用优于生大黄。武婵娟等[26]研究发现,酒大黄比生大黄降低炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-17 等)水平作用更强。

蒲黄药物记载始于《神农本草经》,其有效成分为柚皮素、槲皮素、香蒲新苷等黄酮类,以及鞣质、甾体、烷烃及糖类[27]。王伦安等[28]通过结扎大鼠双侧颈总动脉制备脑缺血再灌注损伤模型,研究发现,与对照组相比,蒲黄水提物组大鼠脑组织乳酸脱氢酶(LDH)及超氧化物歧化酶(SOD)活性明显提高,丙二醛(MDA)含量明显降低。由此可见,蒲黄水提物对大鼠脑缺血再灌注损伤有脑保护作用,机制与抗氧化抗自由基有关。

石菖蒲的有效成分包括挥发油类、黄酮类、生物碱类、核苷类、萜类、酚类及有机酸类等,具有改善脑出血、脑缺血再灌注损伤、卒中后认知障碍及抑郁等作用[29]。脑出血后,小胶质细胞自噬是神经元继发性死亡的主要原因[30]。而趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4)-磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)通路在小胶质细胞自噬中有关键调控作用[31]。李芝明等[32]研究发现,与模型组相比,石菖蒲给药组的 ICH 大鼠神经功能缺损评分明显升高,脑组织病理损伤、细胞排列紊乱程度明显减低, CXCR4、Beclin 1、磷酸化 PI3K/PI3K、磷酸化 AKT/AKT 的蛋白表达明显降低。说明石菖蒲能抑制小胶质细胞自噬,机制与抑制 CXCR4-PI3K 通路有关。徐志伟等研究发现[33],石菖蒲挥发油能够改善细胞凋亡情况,增加 Bcl-2/Bax 比值,这是通过其抑制 NLRP3 介导的小胶质细胞焦亡实现的。

豨薟草主要成分为萜类和苷类[34]。NeuN 是成熟神经元标记物,可直接用于评估神经元的死亡和丢失,吴慧玲等[35]研究发现,豨薟草提取物能显著降低脑缺血/再灌注大鼠神经功能损伤评分,促进 NeuN 的表达,抑制 Tunel 阳性细胞数。同时豨薟草提取物能抑制炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的 mRNA 及 Bax 蛋白,减轻炎症反应及细胞凋亡,从而发挥神经保护作用。王文杰等[36]研究发现,豨薟草能使损伤脑组织周围炎性细胞浸润程度减轻,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 NF- κ B 含量明显降低,PI3K、Akt 的 mRNA 和蛋白表达显著减少。这说明豨薟草抗脑损伤是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,从而减轻炎症反应来实现的。

4.2. 脑出血方(益髓破血方)的整体实验研究

脑出血方以抵挡汤为基础方,又称为益髓破血方。其药物组成为:水蛭、大黄、蒲黄、虻虫、瓜蒌、三七、龟板胶、石菖蒲。其中水蛭、大黄为君,水蛭破血逐瘀、大黄泻下攻积,两药在破血化瘀之余使在上之瘀血下行,缓解脑之急势。蒲黄化瘀、止血、通淋;虻虫破血通经,与水蛭合用加强破血之效;瓜蒌清热涤痰、宽胸散结,三药共为臣药。三七活血止血,使血止而不留瘀;石菖蒲豁痰开窍醒神;龟板胶滋阴潜阳、益肾健骨、补血养心,可以肾精气以充脑髓。

杨子奇等[37]基于网络药理学研究脑出血方的作用机制,发现其活性化学成分有 48 个,主要的核心靶点为 MAPK1、JUN、TNF、AKT1、CXCL8、IL6、MAPK8 等,主要涉及 HIF-1、cAMP 及 MAPK 信号通路等。验证了脑出血方从多成分、多靶点、多途径发挥作用。

JIN Hong 等[38]研究发现,脑出血方可减轻 ICH 大鼠的神经功能损伤,并显著降低其高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、Beclin1 和 LC3,增加 p62 的表达。说明脑出血方可通过抗炎和抑制自噬来实现脑保护作用。赵德喜等研究发现[39],脑出血方能降低 ICH 大鼠的脑水含量,且能降低 MMP-2、MMP-9 的表达,可见脑出血方能抑制 MMP-2/MMP-9 的表达来维护血脑屏障而减轻脑水肿。乔颖等[40]研究发现,脑出血方能通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路抑制氧化应激及炎症反应从而改善脑出血小鼠的神经功能。袁月等[41]发现,脑出血方能下调细胞凋亡相关基因 Caspase-3 和 Bax 的表达,并且提高抗凋亡因子 Bcl-2 的表达,抑制了细胞凋亡,作用机制与调节 Nrf2 激活有关。还有研究发现[42],脑出血方能够使 ICH 小鼠脑组织中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活力明显升高,MDA、NO 含量明显降低,而与野生小鼠方剂组比较,Nrf2 基因敲除小鼠方剂组的 SOD、SOD2 及 GPx 活力明显降低,MDA 明显增高,可见脑出血方可以通过调节 Nrf2 抑制氧化应激反应从而保护脑组织。

脑出血后常发生大便不通,肠道菌群的变化与脑出血症状相互影响,ICH 的发生可诱导小胶质细胞的激活,导致肠道炎症、肠粘膜通透性增加及肠道菌群丰度的变化等,肠道菌群的改变一方面可调节小胶质细胞 M2 的激活,从而使其发挥吞噬红细胞、减轻血肿的脑保护作用;另一方面,肠道菌群的紊乱可促进 IL-6 和 TNF- α 活化 PI3K/Akt 信号通路,加重炎症反应[43]。徐三鹏等在益髓破血方对 ICH 小鼠肠道菌群调节的研究中发现[44],益髓破血方可使有益菌群的相对丰度增加,提高菌种多样性,并且菌群的变化可调控 TLR4/MAPK 通路促进小胶质细胞 M2 型的极化,减轻血肿从而发挥脑保护作用。还有研究发现[45],脑出血方增加了 ICH 小鼠的肠道乳酸杆菌属,降低出血侧脑组织的 TNF- α 、IL-18 浓度,使 p-PI3K 及 p-Akt 表达下降,可见益髓破血方增加肠道有益菌群的相对丰度,调控 PI3K/Akt 通路,从而减轻炎症反应的发生。

5. 小结与展望

脑出血发病率居高不下,随着人口老龄化、城市化进程加速和民众快节奏生活方式的流行,情况愈来愈严峻。中医学中,脑出血属于“出血性中风”范畴,其病位在脑,与心、肝、脾、肾密切相关,病机特点为阴阳失调,气血逆乱,上犯于脑。唐容川《血证论·瘀血》有云:“离经之血,虽清血鲜血,亦是瘀血,凡血证总以去瘀为要”;现代许多中医大家均认识到在出血性中风中,瘀血是出血性中风的关键性病理因素。特别是任继学教授及其课题组认识到年老体虚、情志过极等因素使气血逆乱,影响脑髓的正常功能,导致髓虚;血溢脉外而成瘀血,其可与酿生之痰热胶结成毒,损伤脑窍脑髓,阻塞神明,并由此提出与发展破瘀醒神法作为治疗脑出血的重要治法。

破瘀醒神法以“破瘀醒神汤”和“脑出血方”为代表。破瘀醒神汤与脑出血方组方中均有水蛭、大黄、蒲黄、石菖蒲;虫类药破瘀醒神汤和脑出血方分别运用土鳖虫及虻虫,活血破瘀药分别运用桃仁、红花及三七;脑出血方中加瓜蒌清化痰热,龟板胶滋阴益髓。破瘀醒神汤的组方原则基于破血化瘀、泄热醒神、豁痰开窍,脑出血方则在此基础上进一步加上“填精益髓”的原则。

现代研究表明,脑出血后由于血肿、水肿占位及红细胞裂解毒性物质的释放,可介导炎症反应、氧化应激及细胞凋亡等病理过程,最终致使神经细胞损伤和脑水肿的发生。本文对破瘀醒神法指导下拟定的方剂治疗脑出血的相关实验研究进行总结,其作用机制主要包括:① 促进小胶质细胞 M2 型极化,以促进血肿内源性吸收。② 可抑制 JAK2/STAT3 信号通路,并可下调 Caspase-3 和 Bax 的表达,提高 Bcl-2 的表达,抑制细胞凋亡。③ 增强脑组织中 SOD 活性,增加 GSH 含量,降低 NO 和 MDA 以抗氧化抗自由基。④ 可通过抑制 PI3K/Akt 及 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路抑制氧化应激及炎症反应。⑤ 抑制 MMP-2/MMP-9 的表达来维护血脑屏障,减轻脑水肿。⑥ 通过增加有益肠道菌群的相对丰度调控 TLR4/MAPK 信号通路以促进血肿吸收,调控 PI3K/Akt 信号通路以减轻炎症反应。但在破瘀醒神法治疗

脑出血方面也存在以下问题: ①“破瘀醒神汤”的成方药理学研究有待于进一步开展, 以填补当前空白; ②“脑出血方”对脑出血后神经代谢紊乱的干预作用尚未明确, 建议利用靶向代谢组学等技术, 为“髓虚”理论提供更进一步的理论支持; ③“破瘀”类方剂在脑出血急性期的最佳给药时间窗尚未明确, 建议设计临床前研究, 以平衡疗效与风险。

参考文献

- [1] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2020 (中文版) (1) [J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.
- [2] Wang, G., Wang, L., Sun, X. and Tang, J. (2018) Haematoma Scavenging in Intracerebral Haemorrhage: From Mechanisms to the Clinic. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22, 768-777. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13441>
- [3] 国家中医药管理局医政司. GB/T16751.1-1997. 中医临床诊疗术语疾病部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [4] 李宝玲. 张学文从颅脑水瘀论治中风病[J]. 中国民间疗法, 2015, 23(8): 18-19.
- [5] 院立新, 陈澈, 李净娅, 等. 出血性中风病机再认识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(1): 111-112.
- [6] 孙东文, 赵建军. 浅谈赵建军教授运用益髓解毒法治疗中风后轻度认知功能障碍[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2019, 7(4): 22-23.
- [7] 李萍, 赵树明, 胡亚男, 等. 脑出血发病机制研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 214-215
- [8] 吴娟娟, 倪俊. 脑淀粉样血管病发病机制的研究进展[J]. 中国卒中杂志 2021, 16(12): 1278-1283.
- [9] Alabanza, L.M. and Bynoe, M.S. (2012) Thrombin Induces an Inflammatory Phenotype in a Human Brain Endothelial Cell Line. *Journal of Neuroimmunology*, 245, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.02.004>
- [10] Zhou, H., Tang, T., Cui, H., Yang, A., Luo, J., Lin, Y., et al. (2012) Thrombin-Triggered Angiogenesis in Rat Brains Following Experimental Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 117, 920-928. <https://doi.org/10.3171/2012.8.jns112152>
- [11] Hu, H., Yamashita, S., Hua, Y., Keep, R.F., Liu, W. and Xi, G. (2010) Thrombin-Induced Neuronal Protection: Role of the Mitogen Activated Protein Kinase/Ribosomal Protein S6 Kinase Pathway. *Brain Research*, 1361, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.025>
- [12] 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.
- [13] Muneer, P.M.A., Pfister, B.J., Haorah, J. and Chandra, N. (2016) Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Molecular Neurobiology*, 53, 6106-6123. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9520-8>
- [14] 陈勇安, 梁洪生, 王森, 等. 脑出血后病理生理机制的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2021, 27(3): 381-384.
- [15] 王明红, 邹成松, 陈瑶, 等. 破瘀醒神汤对脑出血恢复期患者生活质量的改善作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(11): 1289-1290.
- [16] 韩瑾, 宋研博, 孙永康, 等. 水蛭药理作用及其在脑病中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5): 147-150.
- [17] 郭晓庆, 孙佳明, 张辉. 水蛭的化学成分与药理作用[J]. 吉林中医药, 2015, 35(1): 47-50.
- [18] 王若男, 赵德喜, 张昕烨, 等. 水蛭-虻虫配伍对脑出血体外模型血肿清除的影响及其作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2156-2161.
- [19] 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.
- [20] 王潇, 文敏, 郑沛, 等. 土鳖虫化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 环球中医药, 2024, 17(5): 933-940.
- [21] 贺卫和, 曾嵘, 成细华. 土鳖虫提取液对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(4): 43-44.
- [22] 贺卫和, 成细华, 徐爱良. 土鳖虫提取液对家兔抗凝血作用的实验研究[J]. 湖南中医学院学报, 2003, 23(2): 7-9.
- [23] 李逸如, 梁逸曾, 郭方遒, 等. 气相色谱/质谱-化学计量学法分析测定药对桃仁-红花挥发油[J]. 分析化学, 2007, 35(4): 532-536.
- [24] 朱彦名, 马进. 基于网络药理学和分子对接研究桃仁-红花-赤芍治疗中风后失眠的作用机制[J]. 中医临床研究, 2024, 16(11): 64-70.
- [25] 汪坤, 胡昌江, 赵旭, 崔应麟. 基于生大黄、酒大黄对 ICH 大鼠的脑保护作用探讨“酒制升提”理论[J]. 中国实验

- 方剂学杂志, 2019, 25(6): 130-135.
- [26] 武婵娟, 薛宁宁, 贾红岩. 基于“成分-效应”机制探究抗小儿药物渗出方中大黄炮制前后抗炎作用[J]. 中药材, 2022, 45(11): 2603-2606.
- [27] 胡立宏, 房士明, 刘虹, 等. 蒲黄的化学成分和药理活性研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 136-140.
- [28] 王伦安, 李德清, 周其全. 中药蒲黄提取物对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 临床军医杂志, 2003, 31(3): 1-2.
- [29] 蒲艳华, 莫雪妮, 钟洁, 等. 石菖蒲防治脑血管疾病作用机制的药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 216-220.
- [30] Zhao, X., Qin, J., Li, H., Feng, X., Lv, Y. and Yang, J. (2020) Effect of Polydatin on Neurological Function and the Nrf2 Pathway during Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Molecular Neuroscience*, **70**, 1332-1337. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01546-3>
- [31] 李星欣, 黎安茂, 曾沉思, 等. 沉默 NUPR1 降低人多发性骨髓瘤 U266 细胞自噬并促进其迁移和侵袭[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(23): 2322-2327.
- [32] 李芝明, 付胜奇, 刘变化, 等. 石菖蒲通过 CXCR4-PI3K 信号通路对脑出血大鼠小胶质细胞自噬的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(8): 1711-1717.
- [33] 徐志伟, 周小杰, 黄筠皓, 等. 石菖蒲挥发油抑制 NLRP3 炎症体介导的小胶质细胞焦亡实验研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(18): 4986-4995.
- [34] 张超, 吴素香, 楼招欢, 等. 豨莶草化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽医药, 2011, 15(3): 274-276.
- [35] 吴慧玲, 吴青青, 陈景泉, 等. 豨莶草提取物对脑缺血/再灌注大鼠的神经保护作用[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(1): 70-75.
- [36] 王文杰, 徐煜彬, 徐珊珊. 基于 PI3K/Akt 通路豨莶草抗脑缺血再灌注损伤作用机制研究[J]. 中国现代医生, 2022, 60(18): 28-31.
- [37] 杨子奇, 赵德喜. 基于网络药理学探讨脑出血方治疗脑出血的作用机制[J]. 吉林中医药, 2021, 41(3): 363-367.
- [38] Jin, H., Wang, X., Wang, R., et al. (2024) Neuroprotective Effect of Naochuxue Prescription on Intracerebral Hemorrhage: Inhibition of Autophagy via Downregulating High Mobility Group Box-1. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **44**, 944-953.
- [39] 赵德喜, 熊壮, 王健. 破血化瘀填精补髓法对脑出血大鼠脑组织含水量的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(5): 770-771.
- [40] 乔颖, 袁月, 徐三鹏, 等. 破血化瘀、填精补髓方对脑出血模型小鼠脑组织 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路的影响[J]. 中医学报, 2023, 51(11): 36-42.
- [41] 丁子惠, 袁月, 宋双, 等. 破血化瘀填精补髓中药汤剂对核因子 E2 相关因子 2 基因敲除脑出血小鼠氧化应激的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(5): 536-540.
- [42] 李萍. 破血化瘀、填精补髓法调控实验性脑出血大鼠 NF- κ B 信号通路的实验研究[Z]. 长春中医药大学, 2016-07-12.
- [43] Xu, K., Gao, X., Xia, G., Chen, M., Zeng, N., Wang, S., et al. (2021) Rapid Gut Dysbiosis Induced by Stroke Exacerbates Brain Infarction in Turn. *Gut*, **70**, 1486-1494. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323263>
- [44] 徐三鹏, 李萍, 史周莹. 益髓破血方调节 ICH 小鼠肠道菌群调控 TLR4/MAPK 信号通路诱导 M2 小胶质细胞极化[J/OL]. 辽宁中医杂志: 1-14. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20250126.1627.026>, 2025-02-13.
- [45] 李萍, 唐哲, 徐三鹏, 等. 益髓破血方对脑出血小鼠肠道菌群和 PI3K/Akt 信号通路调节的作用机制研究[J]. 中医药学报, 2024, 52(6): 24-30.