

· 学术探讨 ·

活化的重组因子Ⅶ给中医破血逐瘀法治疗
急性脑出血带来的挑战和思考

郭建文 蔡业峰 杜宝新 卢明 张燕婷 黄燕 黄培新

摘要 按照中医“离经之血便是瘀”的理论,用破血逐瘀法治疗急性脑出血(AICH)取得了确切的疗效,但没有关于超急性期(发病0~4h)内中风证候演变自然史的资料。活化的重组因子Ⅶ(rFⅦa)经过多中心、随机、双盲的临床试验证明可以降低AICH的病死率和致残率,提示我们要重视超急性期的止血治疗,同时在AICH发生的0~4h内慎用破血逐瘀药,可通过使用活血止血药和合理的药物配伍来消除加重出血的弊端。

关键词 急性脑出血;破血逐瘀;活化的重组因子Ⅶ

Thinking and Challenge Induced by the Hypothesis of Breaking Stagnant and Eliminating Blood Stasis in Treating Acute Cerebral Hemorrhage by rFⅦa GUO Jian-wen, CAI Ye-feng, DU Bao-xin, et al *First Department of Neurology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120)*

Abstract Definite therapeutic effect has obtained by TCM in treating acute cerebral hemorrhage (ACH) according the TCM theory of “blood circulating outside the vessels is the stasis” using breaking stagnant and eliminating blood stasis (Poxue Zhuyu) method, but no material involving the natural development of stroke in superacute stage (0–4hrs after onset of the disease) being presented so far. It has been proved by randomized, double-blinded multi-centeric clinical trials that recombinant activated factor Ⅶ (rFⅦa) could decreased the morbidity and disability of patients suffered from ACH, suggesting that use hemostasis treatment in ACH during superacute stage should be stressed, and the drugs for Poxue Zhuyu should be used cautiously in the period of 0–4 hrs after onset. The hemorrhagic disorder could be eliminated by using drugs for Poxue Zhuyu and other medicines in rational combination.

Key words acute cerebral hemorrhage; breaking stagnant and eliminating blood stasis; recombinant activated factor Ⅶ

脑出血是一类出血性疾病,在现代医学的治疗史上,曾经一度把脑出血的治疗同其他脏器出血一样,使用止血药物,如止血敏、止血芳酸等。但随后的研究表明:脑实质出血,特别是自发性高血压性脑出血为一次性出血,由于颅腔的容量恒定,出血后主要靠血肿造成的占位效应压迫止血,止血剂的使用是无效的,反而会加重血栓形成等的不良反应,所以在1999年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)的指南中没有把止血作为治疗自发性脑出血的方法之一^[1]。因为在此之前,没有循证医学证据表明止血疗法对脑出血的

治疗有效。

1 活化的重组因子Ⅶ(rFⅦa)治疗急性脑出血(AICH)的效果及理论依据

自2004年Fewel等^[2]报道活化的rFⅦa治疗AICH的预试验结果以来, Mayer等^[3]又在2005年2月报道了399例大样本的多中心随机对照临床试验,结果表明在脑出血发病4h内使用rFⅦa其病死率和致残率分别比安慰剂降低11%和14%~20%,明显限制血肿扩大,主要不良反应为血栓栓性不良事件,如心肌梗死或脑梗塞的次数有轻微增加。正是因为看到rFⅦa治疗急性脑出血的良好前景, Joseph PB指出:1999年版AHA治疗AICH的指南应该重新修订,把rFⅦa作为治疗AICH的有效方法^[4]。之所以发现rFⅦa治疗AICH有效,是基于在AICH发生的早期,有38%的患者血肿会发生扩大,血肿扩大的范围在33%

基金项目:国家科技十五攻关项目(No. 2001BA701A12b)

作者单位:广东省中医院神经一科(广州 510120)

通讯作者:郭建文, Tel: 020-81887233 转 34529, E-mail: guojianwen1008@yahoo.com.cn

左右。研究者在发病的 3h 内进行第 1 次头颅 CT, 1h 后进行第 2 次 CT, 第 3 次在第 1 次头颅 CT 后 20h 之内进行, 结果发现在首次 CT 后的 1h 内, 有 26% 的患者发生血肿扩大, 其余 12% 血肿扩大在 20h 之内; 并且发现, 血肿扩大与患者的病死率、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)和格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)变化有明显的相关性, 直接影响患者的临床结局^[5]。这个重要的发现给 AICH 早期治疗提供了选择干预时间窗的依据。

rFⅦa 治疗 AICH 的机理在于抑制超早期的血肿扩大, 防止由此带来的神经功能缺损加重。rFⅦa 通过刺激 X 因子转化为活化的 X 因子(Xa), 由后者激活凝血酶原转化为凝血酶, 从而促使纤维蛋白酶原形成纤维蛋白, 达到理想的止血效果。

2 破血逐瘀法治疗 AICH 的疗效及理论依据

唐容川在《血证论》中论述: 然即的“即”是离经之血, 虽清血鲜血, 亦是瘀血, 以及《妇人大全良方》中的论述: “治风先治血, 血行风自灭”。自“七五”攻关开始, 进行破血化瘀治疗 AICH 的系统研究, 比较有代表的医家有任继学、张学文、王永炎、陈绍宏等^[6-10], 方药以抵挡汤为主要代表。活血化瘀特别是破血逐瘀是中医治疗 AICH 的突破性进展, 循证医学的证据初步确定了该疗法的有效性^[7]。“九五”期间, 广东省中医院刘茂才主持的“高血压性中、大量脑出血血肿清除术和中医药治疗的研究”和“十五”期间黄培新、高颖等主持的“中风急性期综合治疗方案的研究”均把破血逐瘀作为主要治法之一, 结果显示了破血逐瘀治疗 AICH 的有效性。许多的试验研究也证明了破血逐瘀的中药可以降低颅内压, 减轻脑水肿, 保护血脑屏障, 改善血肿周围的微循环, 保护神经元等作用。

3 rFⅦa 对破血逐瘀理论的冲击

3.1 破血逐瘀能否在 AICH 超早期使用 既然已经有明确的证据说明在 AICH 的超早期血肿会继续扩大, 从而加重病情, 那么在继续出血的时间窗内, 还能使用破血逐瘀的中药吗? 使用破血逐瘀的中药会不会加重出血量, 从而使病情恶化, 增加病死率和致残率? 是否应该针对 4h 内在出血问题使用止血的中药? 对于这个问题, 除了从中医理论上寻求答案外, 还应设计严谨的临床试验进行观察。笔者曾对 120 例 AICH 进行过研究^[8], 其中 25 例患者(用破血中药者 11 例, 对照组 14 例)在发病 6h 内入院, 在 24h 之内进行了 CT 复查, 发生血肿扩大的有 6 例(中药组基底节 2 例, 对照组基底节 3 例、丘脑 1 例), 因样本量太少, 不能判

断破血逐瘀中药是否能影响 AICH 早期血肿的扩大。该研究还对部分患者的凝血功能进行了检测, 在基线(0 天)、治疗后 30 天进行了复查, 其结果表明中药组可以缩短凝血酶原时间[包括凝血酶原时间(PT)和活化部分的凝血活酶时间(APTT)], 但不增加患者的病死率和致残率(见表 1)。

表 1 破血中药复方治疗 AICH 前后 PT 和 APTT 变化情况($s, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT		APTT	
		0 天	30 天	0 天	30 天
破血中药	38	12.41 ± 1.94	10.79 ± 4.22	29.60 ± 7.86	28.99 ± 5.44
对照	36	11.89 ± 1.94	12.25 ± 0.86	28.70 ± 4.21	27.89 ± 4.43
t		1.4803	2.6459	0.6091	1.1442
P		0.1388	0.0081	0.5444	0.2563

清末之前, 传统的中医不知中风是出血性或缺血性, 笼统的称为中风, 直到 CT 的广泛应用, 才明确了中风的性质。现代医家是在明确了脑出血后结合古人的论述提出的“破血逐瘀法”治疗 AICH, 而不是盲目的推理和猜测。唐容川提出“血溢脉外”即为瘀血, “此血在身, 不能加于好血, 而反阻新血之化机, 故凡血证总以去瘀为要…”还是适合 AICH 的治疗, 实践也证明了该疗法的安全性和疗效, 但还需要进一步设计严格的随机对照试验进行研究。针对破血逐瘀治疗 AICH 的时间窗方面, 笔者曾提出 72 h 的概念, 合并分析也证明 48~72 h 比 0~6 h、7~24 h、24~48 h 各时间段的效果为好^[9]。杨万章等提出超早期慎用破血逐瘀药物^[10]。现代的药理研究证明: 水蛭等破血逐瘀的药物具有加速纤维蛋白原溶解、抑制血小板聚集并可降低血浆 TXB₂, 有一定的加重再出血的危险性^[11]。因此, 在没有更确凿的证据出现之前, 在 AICH 超早期应慎用破血逐瘀的中药, 最好在出血稳定后(0~24 h)再使用破血逐瘀的方药。

3.2 如何从 rFⅦa 治疗 AICH 中获取经验, 促进中医药发展 中药中许多活血化瘀的中药都有活血和止血的双重作用, 如三七、大黄等, 还可利用中药复方配伍的特点, 解决破血药物过于峻猛的弊病, 如补阳还五汤中地龙、川芎配黄芪等。另外, 我们看到, 止血治疗 AICH 的基本立论依据在于超早期再出血的比例大于三分之一, 血肿扩大的范围也是三分之一, 并且同 NIHSS 和 GCS 的变化有明显的一致性。研究者在发病的 4h 内对患者进行两次头颅 CT, 20 h 内进行第 3 次 CT, 同时观察患者的神经功能缺损和意识状况, 得到了第一手的证据。因此, 把握疾病的自然史是非常重要的, 是我们选择恰当的干预措施最基本的依据。对于中医来讲, 要掌握中风超急期的证候演化规律, 动态观察应以小时、分钟来计算, 而不是以天和周来计

算。虽然国家投入了大量的人力和物力进行中风的基本证候研究,但大都没有注意到超急期的证候演变。试想,患者在发病的 1 h 内,血肿从 10 ml 增加到 100 ml,如果失去了证候观察的时机,如何把握再出血和证候的发展变化的关系?如果离开了严密的临床观察,病例再多,统计学方法再花哨,也不能找到解决疾病的有效方法。对疾病的自然史的认识是一个很艰苦、工作量很大的工作,但离开了详尽、动态、密集的观察,就不能把握疾病的规律,也就找不到有效的治疗方法。

总之,急性脑出血超急期内(发病 0~4 h)应慎用破血逐瘀的中药及复方,可通过使用活血止血的中药或适当的配伍防止加重 AICH 再出血,以免加重病情。应进行中风超急期内疾病自然史和中医基本证候的密集调查;设计严谨的临床试验来研究超急期内使用破血逐瘀中药对 AICH 结局的影响。

参 考 文 献

- 1 Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A statement for healthcare professions from a special writing group of the Stroke Council. American Heart Association Stroke 1999; 30(4):905-915.
- 2 Fewel ME, Park P. The emerging role of recombinant-activated factor VII in neurocritical care. Neurocrit Care 2004; 1(1): 19-30.
- 3 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. For the recombinant activated factor VII intracerebral hemorrhage trial investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2005; 352:777-785.
- 4 Joseph BP. Advances in the treatment of hemorrhagic stroke: A possible new treatment. Cleveland Clin J Med 2005; 72:34.
- 5 Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke 1997; 28(1):1-5.

- 6 张宏伟,刘东霞.张学文中医世家经验辑要.西安:陕西科学技术出版社,2004:76-100.
Zhang HW, Liu DX. Experiential treatise of professor Zhang Xuewen. Xian: Shaanxi Science Technology Publishing House, 2004:76-100.
- 7 郭建文,刘明洁.活血化瘀中药及复方治疗急性脑出血的 Meta 分析.中日友好医院学报 2001; 15(5):283-286.
Guo JW, Liu MJ. Meta-analysis of acute intracerebral hemorrhage treated with traditional Chinese medicine or/and composition of promoting blood circulation and removing blood stasis. J Chin-Japan friendship Hosp 2001; 15(5):283-286.
- 8 郭建文.急性脑出血治疗的时间窗及中风醒脑口服液干预的临床和细胞培养研究.成都中医药大学博士学位论文, 2003:55.
Guo JW. The therapeutic time window of acute intracerebral hemorrhage and zhongfengxingnao oral liquid intervention to the therapeutic time window. The Thesis of the Doctoral Degree of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2003:55.
- 9 郭建文,何迎春,陈绍宏,等.复方中风醒脑口服液干预急性脑出血治疗时间窗的研究.中国脑血管病杂志 2005; 2(6): 252-256.
Guo JW, He YC, Chen SH, et al. Combined analysis of therapeutic time window of acute intracerebral hemorrhage treated with herbal composition Zhongfengxingnao oral liquid (ZFXN). Chin J Cerebrovasc Dis 2005; 2(6):252-256.
- 10 杨万章,张志兰,张敏,等.再论脑出血后继续出血及活血化瘀时间窗问题.中西医结合心脑血管病杂志 2004; 2(11): 662-663.
Yang WZ, Zhang ZL, Zhang M, et al. Second analysis on continuing bleeding and the therapeutic time window of treatment with promoting blood circulation and removing blood stasis. Chin J Integr Med on Cardio/Cerebrovascular Dis 2004; 2(11):662-663.
- 11 谢道珍.脑血康治疗高血压性脑出血的临床和实验研究.中国中西医结合杂志 1998; 8(6):341-343.
Xie DZ. Clinical and experimental study of hypertensive intracerebral hemorrhage treated with Naixuekang herbal medicine. Chin J Integr Tradit west Med 1988; 8(6):3451-343.

(收稿:2005-05-31 修回:2005-06-28)

《中国民间疗法》杂志 2006 年征订启事

《中国民间疗法》杂志是由国家中医药管理局主管,中国中医药出版社与中国民间中医医药研究开发协会联合主办的中医药期刊,国内外公开发行,中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,中国期刊全文数据库全文收录期刊,核心期刊,国家中医药优秀科技期刊,刊号 CN 11-3555/R,国际刊号 ISSN 1007-5798。融医疗、预防、保健、康复于一炉,广泛征集中国民间传统医疗方法,辟有老中医经验、独特疗法、秘方验法、专科临床、专病报道、民族医药、针灸经络、推拿按摩、中西医结合、养生保健、内病外治、古方今用、家庭医生等栏目,每期刊登约百篇文章,适合于广大医药卫生人员尤其是基层医务工作者及中医爱好者阅读和参考。

《中国民间疗法》杂志为月刊,正文 64 页,每册定价 6.80 元,全年定价 81.60 元,邮发代号 82-695,各地邮电局(所)均办理订阅。确因从当地邮局订阅困难者,可直接从本刊邮购,邮购地址:北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 1602 室《中国民间疗法》编辑部,邮编:100013,电话:(010)64405732。