

从血红蛋白毒性作用谈脑出血瘀毒治法

张文砚¹ 冯学功² 武晓磊²

(1.北京中医药大学第一临床医学院,北京 100029; 2.北京市中西医结合医院,北京 100039)

摘要 脑出血后血红蛋白(Hb)以其强大的毒性作用及其对脑组织的广泛损害正在日益受到重视。Hb 是重要的过氧化剂和自由基的来源,对细胞产生特定的氧化毒性。抑制红细胞溶解或对抗 Hb 毒性,可以减轻脑水肿等脑损伤。出血性中风后瘀血形成痰热阻滞脑络,败坏脑髓,是瘀血化生毒邪——瘀毒的表现形式,这与脑出血后血红蛋白的毒性作用有相通之处。重视瘀毒在出血性中风发病过程中的主导地位与重要作用,并给予及时有效的治疗,对减轻瘀毒的作用,阻断瘀毒向痰毒热毒转化,可起到积极作用。通腑利水,清热凉血,是出血性中风清解瘀毒治疗的大法。清解瘀毒治法可能对脑出血后血红蛋白毒性作用有拮抗作用,从而产生脑保护效应。

关键词 脑出血 血红蛋白 瘀毒 清解瘀毒

中图分类号 R255.2 **文献标识码** A **文章编号** 1672-397X(2014)08-0005-02

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)后血肿周围脑组织损伤的机制十分复杂,与血肿扩大及其占位效应、局部脑血流量降低、脑水肿、血凝块的毒性作用等相关,对于后者在脑损伤中的重要地位,在近年来的研究中尤其受到重视。本文通过对血红蛋白(Hemoglobin, Hb)及其代谢产物在脑出血后脑损伤的作用机制的论述,提出中医清解瘀毒的治疗方法,以期改善脑出血患者的预后提供一定的参考依据。

1 脑出血后 Hb 毒性作用是造成脑损伤的重要因素

Hb 是一种存在于红细胞内的复合蛋白质,具有运送氧气和二氧化碳的功能。Hb 由珠蛋白和血红素组成,游离的血红素由于被珠蛋白隔离而不具有毒性作用。脑出血后红细胞破坏, Hb 被大量释放并降解,从而产生一系列毒性反应,是迟发性脑损伤发生的重要机制。Xi 等^[1]将溶解红细胞、完整红细胞和生理盐水分别注入 SD 大鼠的尾状核,观察脑组织中含水量、钠离子、氯离子的变化水平,结果溶解红细胞组在注入 1d 后明显升高,完整红细胞组在注入 3d 后明显升高,而生理盐水组无明显改变,提示红细胞破坏、血红蛋白分解参与了脑出血后迟发性脑水肿的形成。

血红素加氧酶(hemeoxygenase, HO)是 Hb 分解的关键酶。研究表明,在动物脑内注入分解的红细胞可使 HO-1(血红素加氧酶同工酶)的含量及自由基的形成明显增加,而提高 HO-1 的浓度会加重脑细胞损害的程度^[2-3]。此外,实验发现 Zinc protoporphyrin (ZnPP) 作为 HO 的抑制剂可以减轻猪的脑出血模型

的脑水肿程度^[4],进一步证实了脑出血后 Hb 增加所导致的 HO 高表达是导致脑水肿的重要因素。

血红素作为重要的过氧化剂和自由基来源,本身就对细胞具有特定的氧化毒性。在 HO 的作用下血红素分解产生一氧化碳、胆绿素和铁,后者在氧化反应及自由基损伤反应中具有重要作用,而自由基又可参与细胞凋亡的信号传导^[5]。胆绿素进一步降解所生成的胆红素,可使自由基形成增多,从而启动与氧化应激相关的神经细胞凋亡过程。

综上所述, Hb 及其降解产物血红素、铁等直接参与了 ICH 后迟发性脑水肿的形成和脑组织损害,提示临床可以通过抑制红细胞溶解、对抗 Hb 毒性等手段,寻求提高脑出血治疗效果的干预措施。

2 瘀血化毒、败坏脑髓是出血性中风的主要病理机制

中风病分为缺血性中风和出血性中风,脑出血隶属于出血性中风的范畴。随着近年来中医临床理论的深化、对传统毒邪认识的深入和对现代机理探讨的不断进展,毒邪致病学说愈加引起临床医生的关注,应用解毒、排毒法治疗中风病,以提高其临床疗效,已成为中风病病因病机学及治疗学研究领域中新的视点与热点^[6-9]。王永炎院士研究表明,中风急性期所产生的病理产物蕴积体内不能及时排出,而形成毒邪,具有瘀毒、痰毒、热毒等不同,诸种毒邪破坏形体,损伤脑络,在中风发病过程中起着关键作用,中医治疗应以解毒为大法,迅速抑制并清除毒物。任继学^[10]通过大量的临床观察,深刻论述了毒邪在中风病中的作用,认为“血瘀痰生,热结、毒生,脑络脉瘀阻,损伤脑之神机”,“内风统领热邪火

毒,窜扰脑络……其血必溢于外,血液稽留,为积,聚而为瘀肿,血瘀水肿津必外渗,化水,生痰,毒自内生,毒害脑髓,元神受伤”。

根据成因的不同,中风病毒邪可分为痰毒、瘀毒、热毒等不同的种类。一般认为,瘀血内阻是出血性中风发病的始动环节,所谓“无邪不有毒”,瘀血内结,蓄积为毒,阻滞脑脉,压迫脑髓,则表现为半身不遂,偏身麻木,舌强语蹇,口舌歪斜。损伤脑神,神机失用,则神志昏蒙。余如头痛而有定处、舌质紫暗、脉弦有力等亦是瘀血内阻的临床征象。“血不利则为水”,瘀血不祛,壅滞脑络,津液妄行,则致营津外渗,而成水聚痰,导致痰水充斥于脑。“血瘀之处,必有伏阳”,脑中蓄血,气滞不行,则郁而化热。瘀毒内停,阳气亢奋驱邪,正邪交争,亦致发热。最终形成瘀血、痰浊、水饮、火热相互搏结,化生毒邪,壅阻脑络,败坏脑髓,蒙蔽神明的病理状态。在血菟于脑的基础上,瘀血生痰、化水、蕴热,相互搏结,生毒害髓,是出血性中风病情发展加重的基本病理过程。由此可见,痰毒、热毒的出现,其实质在很大程度上是由瘀血蕴积不祛转化而来,中风后痰水瘀热阻滞脑络,败坏脑髓的病理状态,即是瘀血化生毒邪——瘀毒的表现形式。按照现代医学的观点,颅内血肿(即瘀血)在分解、破坏的同时,会释放Hb等一系列毒性物质,造成脑组织水肿,脑神经元受损,血肿吸收可引起发热反应等^[10],这与中医理论认为瘀血内阻,生水(痰),化热,相互搏结,化毒害髓的认识是相通的。

目前中风病毒证理论研究中,虽然承认中风病毒邪的存在,但过于重视区分瘀毒、痰毒、热毒等的不同,而忽视了三者之间的主次、先后关系,对瘀毒的主导性及重要性认识不够。对出血性中风来讲,瘀血应是最基本的病理因素,瘀毒乃是在此基础上的化生为害。因此重视瘀毒在出血性中风发病过程中的主导地位,采取正确而及时有效的治疗方法,对减轻瘀毒的作用,阻断瘀血向痰饮火热的转化,具有积极而重要的作用。

3 清解瘀毒是 ICH 的重要治法

如上所述,瘀血内阻是出血性中风发病的始动环节,瘀毒内生是病情发展加重的机制所在。清解瘀毒的基本治法是化痰利水,清热凉血。通利二便是祛除毒邪的有效途径,可使毒邪特别是在内蕴痰水瘀热时,使邪气从人体排毒的主要通道——大肠与膀胱排出。因此,通腑利水,清热凉血,是出血性中风清解瘀毒治疗的大法。依照此法,我们参照《伤寒论》治疗阳明腑实证的大承气汤、《金匱要略》治疗痰饮证的泽泻汤及《外台秘要》引崔氏方清解瘀毒之黄连解毒汤,以泽泻、生大黄、黄连、生栀子入

药,制成清解瘀毒胶囊。其中泽泻甘淡性寒,渗湿利水,兼能泻热;大黄苦寒,峻下实热,荡涤肠胃,又可入血分凉血解毒;生栀子和黄连均味苦性寒,功擅清热燥湿,泻火解毒,与泽泻、大黄合用,共奏通腑利水、清热凉血之功,使毒邪从二便排出。临床试用于出血性中风的治疗,疗效较好。相关实验研究表明,清解瘀毒胶囊可不同程度地降低脑出血大鼠的脑含水量,并能通过减少血肿周围脂质过氧化物(MDA)的产生、增强超氧化物歧化酶(SOD)的抗脂质过氧化、减少出血区脑组织中血红素加氧酶HO-1阳性细胞的数量等,起到降低脑过氧化损伤的作用^[11]。由此表明,清解瘀毒胶囊对脑出血后血红蛋白毒性确有一定的对抗效应,为采用通腑利水、凉血解毒法,从毒论治出血性中风提供了理论依据。

4 参考文献

- [1] Xi G, Hua Y, Bhasin R, et al. Mechanisms of Edema Formation after in blood flow and blood-brain barrier integrity. *Stroke*, 2001(32):2932
- [2] Ryter SW, Tyrrell RM. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity, Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties. *Free Radical Biol Med*, 2000(28):289,309
- [3] Suttner DM, Dennery PA. Reversal of HO-1 related cytoprotection with increased expression is due to reactive iron. *FASEB J*, 1999(13):1800
- [4] Wangner KR, Hua Y, Myers GM, et al. Tin-mesoporphyrin, a potent heme oxygenase inhibitor, for treatment of intracerebral hemorrhage: in vivo and in vitro studies. *Cell. Mol. Biol*, 2000(46):597
- [5] Murphy AN, Fiskum G, Beal MF. Mitochondria in neurodegeneration: Bioenergetic function in cell life and death. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(3):231
- [6] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(4):196
- [7] 李澎涛, 王永炎, 黄启福. “毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义. *北京中医药大学学报*, 2001, 24(1):1
- [8] 冯学功. 中风病从毒论治研究概述. *辽宁中医杂志*, 2001(6):383
- [9] 冯学功, 刘茂才, 黄培新, 等. 中风病毒邪界定与治疗初探. *中国中医药信息杂志*, 2001(6):3
- [10] 任继学. 三谈中风病因病机与救治. *中国医药学报*, 1998, 13(5):48
- [11] 武晓磊. 清解瘀毒胶囊对脑出血大鼠血红蛋白毒性作用的影响. 北京:北京中医药大学, 2009

第一作者:张文砚(1985-),女,医学博士,住院医师,研究方向为中医脑病学。bjcwhfxg@sina.com

收稿日期:2014-02-26

编辑:王沁凯