

从气虚血瘀理论研究益气活血法防治急性缺血性脑卒中的出血转化机制

曹华政¹, 马登峰², 李双成¹, 刘德胜¹, 赵文^{1,△}

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072; 2. 北京四季青医院, 北京 100000)

摘要: 急性缺血性卒中出血转化属于缺血性卒中“脑络受损”后的严重并发症, 与卒中后缺血损伤、再灌注治疗、脑络功能障碍等密切相关。气血关系紊乱导致“风、火、痰、瘀、虚”诸邪渐生, 脑络营化不利、失于气机统摄, 内聚痰浊、瘀血等瘀阻脉络, 变生诸证^[1]; 脑络淤积, 瘀浊停聚, 血脑屏障受损, 营络弥散失常; 离经废用之血失于脉络统摄, 进而发生“出血转化”; 出血转化的本质为“气虚失和, 气虚血瘀, 瘀血离经”; 气血关系紊乱是脑卒中出血转化发生的基础, 病机当属“气虚血瘀”, 基于此, 选择益气活血法治疗卒中后的出血转化, 方选红参、三七为基础的红参三七散, 益气活血, 补纳元气, 活血化瘀, 以期融通气血, 辅助恢复脑络功能。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 出血转化; 气虚血瘀; 益气活血

中图分类号: R 743.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 10-0026-04

急性缺血性卒中是由颅脑组织血供、灌注障碍的导致急性缺血缺氧性损伤, 脑组织梗死, 进而伴发急性神经系统功能缺损的脑血管疾病。血管再灌注—静脉溶栓、动脉溶栓、机械取栓已经成为当前大血管闭塞性卒中的核心治疗方案^[2]; 然而卒中术后血管缺血性损伤、再灌注损伤、局灶炎症反应积聚、相关缺血、出血并发症等预后不良因素较多。出血转化是缺血性卒中静脉溶栓、取栓术等血管再灌注治疗后最常见的出血性并发症, 是卒中发病后颅内炎症反应加剧、血脑屏障受损、机械性损伤、侧枝循环代偿障碍、缺血再灌注损伤等因素共同作用的结果^[3]。据国内外报道显示出血转化总体发生率存在显著差异 (0~85%), 其中出血转化发生率约在 10%~48%; 自发性出血转化发病率为 7%~29%; 症状性出血转化为 2%~7%; 血管内治疗后的发生率在 46.0%~49.5%^[4]。卒中病理类型、干预方式、术后血脑屏障、血管内皮受损, 血管内灌注的不稳定性是发生出血转化的主要因素。目前出血转化的病理机制已有诸多研究进展, 然而在出血干预治疗方面仍有明显不足。

中医认为缺血性卒中核心病机为“气营亏耗、脉络瘀滞”, 卒中后出血转化的病理本质为气血关系紊乱—气虚血瘀。血流再灌注治疗虽可于急性期开通血脉, 纠正灌注障碍, 却无法改善卒中后脑络缺血性、再灌注损伤等, 亦无法纠正卒中“元气亏虚、血脉微环境紊乱、脑络瘀滞”的病理矛盾。益气活血法改善缺血性卒中的病理机制以及抗卒中作用与相关药物性质密切相关, 亦与出血转化的基础病机

—“气血关系紊乱、气虚血瘀”密切相关; 益气活血药物的临床效应以调和卒中后气血关系, 辅助脑络、脏腑气化功能障碍恢复为主, 改善瘀血机制的病理损伤。相关药理研究^[5-6]显示红参、三七抗卒中作用明确, 主要体现在改善再灌注损伤、保护血脑屏障、辅助血管再通治疗等方面, 而补益元气、活血化瘀的临床效应是改善“气虚血瘀”病理矛盾的关键, 故而临床实践中我们选择红参三七散益气活血, 改善卒中不同病理阶段“气虚血瘀”损伤, 进而减轻出血转化的发生。

1 急性缺血性卒中的病理机制

“奇恒之腑, 气血通和, 统御脑络”: “脑, 奇恒之腑, 元气充溢、血脉、脑络通利、营络致密”, 脑络是脑髓与诸脏腑、气血沟通的物质基础, 脑之血脉、营络属有形载体, 受盛诸脏精微, 弥散清浊, 营养血脉, 协助气化, 进而致脑络、血脑屏障致密, 不受瘀浊侵袭; 气络属脑络气化、弥散之载体, 可输布经气、辅助弥散清浊, 调节血管通透性等, 可疏导血脉内瘀浊, 促进营血入络、侧枝循环形成等, 改善脑组织的循环; “气络”清理瘀浊, 疏达脉络; “营络”藏泄精微, 供应能量; 气血融通, 脑络致密, 清浊分泌, 受盛精微物质, 不受瘀浊侵扰; 脏腑气血融通, 清浊分化, 气机升降有度, 不致内生瘀浊、痰热、阴火、肝风等邪气^[7]。

缺血性卒中急性期的病理因素以“风、火、痰、瘀”积聚为主, 痰浊、瘀血产生的核心机制为“元气亏虚, 运化不利, 营络瘀浊停聚”; 卒中后不同病理阶段中医证候要素分仍以“气虚、血瘀”为基础,

* 基金项目: 四川省中医药管理局——中西医结合防治急性缺血性卒中取栓术后患者并发症的临床研究 (项目编号: 2020LC0088)。第一作者: 曹华政, 讲师, 急诊外科, 擅长出血、缺血性脑病的神经外科介入; △通讯作者: 赵文, 主任中医师, 教授, 急诊内科, E-mail: zhaowenl@163.com。

而“气虚血瘀”是卒中病理进展的核心矛盾。即急性期“风、火、痰浊”侵袭脑络、血脉、阻遏气化，加重局灶瘀浊、瘀热积聚^[8]；恢复期脑络气营亏虚会渐进性加重局灶瘀热积聚，导致脑血管功能障碍；久病脏腑气机紊乱，瘀血随血脉延及诸脏腑、经络，导致卒中相关性肺炎、肢体功能障碍等相关并发症。

2 梗死后出血转化的病因病机

急性缺血性卒中出血转化的病理本质为“元气亏虚、瘀浊内积，脑络受损，出血转化”，脑络功能障碍的本质在于气血关系紊乱，卒中发病后“元气亏虚、瘀血侵着脑络”是发生出血转化的关键，病机当归结于“气虚、血瘀”，其病因有以下几个方面：

2.1 元气亏虚，气血失和 高龄元气亏虚，脏腑气化不利，均导致脑络气血亏耗；精髓亏虚，脉道艰涩，血行不畅，诸脏、经络不荣，清浊不分，瘀浊停聚；恰逢脑络受“风、痰、瘀、热”等有形邪气侵袭，导致脑络气血失和，气虚血瘀，脑络瘀浊壅滞；目前亦有相关研究表明高龄是出血转化的独立危险因素^[9]，即高龄元气亏虚，气络不充，营血亏耗，气营失和，血脑屏障的致密性不足，加重出血转化风险。

2.2 瘀浊停积，离经废用 瘀血是导致“痰瘀停阻、营络损伤、脑络闭塞”的始动因素，瘀血因子包括血栓、动脉血管粥样硬化、炎症介质等病理因素。内生痰、瘀、热等病邪，会导致脑络损伤，进而血脉运化不利，血脉瘀浊停聚，内生瘀毒、废用之血；瘀浊随血脉上逆阻于脑窍，瘀滞脑络，阻遏脑络气化，耗伤元气，加重卒中后气虚血瘀的病理矛盾。

瘀血的产生主要与气血关系紊乱、风热瘀毒侵袭脑络密切相关。气虚瘀结：气虚不运，脉道瘀浊内生，脑络壅塞，如《医林改错·论抽风不是风》曰：“元气既虚……必停留而瘀”^[10]；气血逆乱，瘀浊壅滞：气血升降失常，气血逆乱，血气上壅于脑，局灶弥散障碍，瘀浊壅滞；清浊不分，瘀浊停聚：血脑屏障受损，清浊不分，瘀浊、瘀血等阻塞营络，瘀结停积局灶，失于气化统摄，废用离经。如《灵枢》言：“有所堕坠，恶血留内”^[11]；风热搏及，营血不和：心脑血管相通，脉络内生瘀结，废用经血不除，脑络失于气血濡养，更易受风、热、痰等侵袭，搏及脉络，瘀血受扰不稳，流窜于颅脑，阻塞脉络，进而发生缺血性出血。

2.3 营络受损，血脉废用 脑血管溶栓治疗、机械介入取栓等都会加重血管内皮功能的损伤、炎症级联损伤、再灌注血管损伤等，进而破坏血脑屏障，加重出血转化的风险^[12]；中医理论认为上述预后不良因素导致营络受损，脉络结构受损，脑络的致密性不足，血流失于气化统摄，脑络失于濡养，旁生离经之血；而脑血管内血栓溶解等均可导致早期再

灌注损伤，瘀浊内生，弥散障碍，瘀浊不清，流注病变局灶，外溢成离经之血；溶栓、介入术后的脑络内皮受损，营络失和，不能与脑髓交通，必然导致血脉废用，再灌注后不能受荣于脑络，乃至出血。

2.4 气化失常，痰瘀停聚 缺血导致气血失和，气化不利，营血亏虚，血脉废用，即血脑屏障破坏，脑络气化失约，进而经血离散；气营亏虚，侧枝循环难以建立，或者新生血管脉络亏虚，容易血液外溢；目前临床研究指出脑缺血低缺氧后，能量代谢异常，导致血脑屏障功能不稳；血脑屏障结构的致密性受损，脉络浊毒内蕴，血脉固涩失约^[13]，经血外泄。

“气虚血瘀”是脑卒中出血转化的核心病机。元气亏虚是卒中发病以及变证丛生的基础，气化不利，营化失常，脑窍营络受损，内生痰浊、瘀浊停积，闭塞脉络；瘀血是急性缺血性脑卒中病程进展的关键；属于脉络气营受损的病理性产物；侧枝循环等的新生脉络有明显的气虚不足，也成为后期瘀血的源地。《血证论》所言：“经隧之中，即有瘀血踞住，则新血不能安行无恙”^[10]；《皇汉医学》所言“瘀血者……其不为已失血液之用”^[14]，即脉络失于脑络气营运行的统摄，瘀血亦会促使脉络之外的卫气消耗性运行，加重气络、营络的虚损；气虚血瘀相互胶结，致使气血不和，气不统摄经血，营络亏耗。

瘀浊内积导致血脉营卫运行障碍、血脉不通；营络亏虚，血脑屏障的致密性及功能失常，内生离经废用之血。卒中急性发病、取栓介入后血脉损伤等均加重脑络气血失和的病理矛盾；血脑屏障损伤、局部炎症反应、再灌注等损伤因素均导致脑络“气血失和”，即脑卒中“气血失和，元气亏虚、内生瘀血”最终转化为“气络虚陷，营络亏耗，气虚血瘀”，发生脑卒中出血转化。

3 益气活血法干预要点

“益气活血法”作为脑络气营运化的治则，亦是当前卒中“气虚血瘀”共性病机干预的主要方案，该治法以改善卒中后气血紊乱，辅助脑络气化功能恢复及营络弥散功能的恢复，起到抗卒中、改善缺血损伤等作用。当前卒中再灌注治疗——机械取栓术、静脉溶栓、术后侧枝循环的建立等均依赖气血的有序供应，故而应用益气活血类药物促进脑络气营功能恢复。出血转化本质为“气虚血瘀”，益气活血法符合出血转化疾病发生整个过程的基础病机，目前诸多研究指出益气活血法可经补益元气、调和脏腑、活血通络等治疗，减轻再灌注损伤、促进血管再通、减轻介入所致脑络损伤、炎症反应损伤等。

3.1 补益元气，增强经络血脉运行活性 红参三七补益元气，祛瘀化浊，可促进脉络重建、辅助血脉的再通，清理瘀浊等，相关研究中显示黄芪、三七、人参等益气活血药物抗卒中作用明确，协同治疗在改善缺血再灌注损伤、减轻炎症反应损伤等方面作

用明确^[5]；如王静怡等以补阳还五汤加减治疗缺血性脑卒中患者，发现其有效降低缺血再灌注损伤发生率，减轻病理因素自由基的生成，降低患者再灌注损伤的发生^[15]。相关研究发现人参和三七配伍可改善 BBB 通透性、降低脑组织 IL-1 β 等损伤因素的积聚、表达^[6]。益气活血法广泛应用于各型卒中，治以“通补兼顾、调和气血”的基础思路，辅助卒中后脑络气营亏耗、血络瘀阻的基础病理机制的改善^[16]。

3.2 调和气血，稳定脑络内环境 益气活血法可补益元气、活血化瘀散浊，充养脑络气营等，维持脑络的血液循环，协助清除脉络瘀浊；贾连群等^[17]指出痰浊、瘀血等的形成本质为诸脏元气亏虚、气化不利相关，标实在于浊毒、糖毒、瘀血等停聚于脉络内，益气活血类中药可改善脑组织的血液供应及循环^[18]；并可促进气化弥散功能恢复，辅助脑络瘀血的清除、改善卒中后“元气亏虚”的病理矛盾。

3.3 改善再通治疗后的脑络气营亏耗矛盾 益气活血法在治疗脑血管病变、微循环障碍以及脑梗死的血管硬化损伤有明确效果，有延缓血管纤维化等方面的效果^[19]。红参三七散中三七兼顾缺血-融通血管、血脉以及止血——修复、融通脉络的双重药性，可改善卒中后抗血小板、抗凝治疗在出血方面的风险等；亦可改善卒中后脑血管后侧枝循环；契合脑血管再通治疗的基础要求。

4 红参三七散的药理作用

红参为人参经蒸制后的干燥根和根茎，可补益元气，复脉固脱，益气摄血；《医学衷中参西录》中提到“方书谓人参不但补气，亦善补血，……气盛则能生血”。需要配伍进补气分、血分、阴分的药物，达到清散瘀血的作用，引导人参的气津达到病所。药理方面，红参相比较于人参，多出人参皂苷 20 (R) -Rh1 等四种有效成分^[20]。人参皂苷具有抗氧化，减轻兴奋性氨基酸的神经毒性等作用，可改善缺血局灶病位的循环微环境，帮助侧枝血管生成；目前研究发现人参皂苷可有效地减轻该病患者脑组织缺血再灌注的损伤^[21]。

三七具有和营散瘀、通脉行瘀、消肿定痛等作用，临床应用中以三七活血散瘀，养营生新，兼顾补益元气的红参，发挥营养脉络、通利血脉、收纳离经之血的作用，养血止血同治；其次该药具有行瘀血而敛新血的药性特点，《医学衷中参西录》直言其散瘀、止血同效，不仅以通散瘀浊的效果解血脉的瘀结，还可以和营分与卫气相搏加强气血的收涩作用，故在临床上应用与气分药配伍行气散结作用加强，病愈后可以减轻经络、血脉淤滞之邪^[22]；证变虚劳，久病出血强用止血药物会导致经络受瘀不行，出现血痹、虚劳等情况，即血病及气分。现代药理表明，三七兼顾止血与抗栓的双重作用，该药的活血与凝血双向调节作用适用于卒中术后抗血小板、抗血栓的临床治疗，并且可降低脑血管阻力，

改善局灶的血流灌注；卒中血脉瘀滞、营络遇阻，当配合活血化瘀，生新的三七，通利脉络，改善脑络血络壅滞的病理矛盾。诸多出血性卒中术后应用三七活血、止血并治，效果明显^[23]。

中医理论认为卒中术后当重视脑络的血流复通，如早期控制血压、血糖、血脂等对缺血局灶的侵袭，术后脑络气营亏耗，气虚血瘀的病理矛盾不能自发改善，仍需要配合抗血小板治疗、神经保护药物促进缺血性损伤的恢复；而红参三七散补益元气，活血化瘀，有助于改善缺血局灶的内环境，促进脑络气营功能恢复，并可抑制血小板活化，延缓动脉粥样硬化损伤等机制，可以有效改善缺血性责任血管的再闭塞风险，延缓动脉粥样硬化性血管闭塞。红参三七散可有效改善卒中“气虚血瘀”证候，辅助清除局灶瘀浊、血运重建，促进血管再通、侧枝循环建立。基于此，我们选择红参三七散益气活血兼顾，并可视其卒中后局灶病邪性质，配伍以平肝息风、清热化痰、通腹泻浊等治法。

5 讨论

急性缺血性卒中出血转化的临床处理仍以脑出血为主，多数以对症处理占位效应，重视重启抗血小板治疗的时机，症状性出血转化 (SICH) 视症状改善情况、个体情况以重启抗血小板治疗，而无症状性出血转化 (HT) 以颅内血肿面积的占位效应或者出血范围的监测，进而了解抗栓治疗的临床影响，这也导致术后发生出血转化后无显著的干预措施，基于中医“气血理论”的指导，立足于卒中“气虚血瘀”证候贯穿卒中整个病理阶段^[24]，并且会加重卒中后气血关系的紊乱致相关并发症的发生，故以红参、三七两味药物“效简效张”，治以补益元气、活血化瘀，调和脑络气血关系；红参、三七抗卒中临床作用机制明确，以此改善脑络病理损伤，进而改善卒中急性期、恢复期“气虚血瘀”证候，进一步减轻出血转化的发生率以及出血后的脑络功能损伤的病理影响。

参考文献

- [1] 蒲儒丹. 益气活血法预防进展性脑卒中的临床研究 [D]. 河北医科大学, 2016.
- [2] Gory B, Riva R, Labeyrie PE, et al. Stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: Indications, results and management in 2015. *Diagn Interv Imaging*. 2016Feb; 97 (2): 141-149.
- [3] Kranendonk Katinka R., Treurniet Kilian M., Boers Anna M. M., et al. Added Prognostic Value of Hemorrhagic Transformation Quantification in Patients With Acute Ischemic Stroke [J]. *Frontiers in Neurology*, 2020. .
- [4] 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019 (04): 252-265.
- [5] 徐思思. 再灌注治疗后脑出血转化危险因素分析及黄芪三七的干预实验研究 [D]. 广州中医药大学, 2021.
- [6] 张楠, 黄鑫, 戴雨霖, 等. 人参三七配伍对脑缺血再灌注损伤小鼠血脑屏障通透性及脑组织炎症反应的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (07): 1580-1583.

肝气虚中医文献源流探析*

严航¹, 陈天玺¹, 吴小明¹, 陈永灿^{2, Δ}

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053, 2. 浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310007)

摘要: 目的: 收集肝气虚相关中医古籍及历代中医名家对肝气虚相关内容的论述, 对其进行系统的整理, 梳理肝气虚的发展源流, 为临床医师指导肝气虚的诊断、治疗提供参考。方法: 以《中华医典》为检索数据库进行检索, 按纳入标准选出与本研究相关的文献条文建立数据库, 最后采用 SPSS26.0 对录入数据进行频数分析。结果: 对收录的中医古籍条文进行整理, 共收录与肝气虚有关的条文 239 条, 中医古籍 118 本, 分析这些条文的出处、成书时期、作者等。结论: 肝气虚肇始于秦汉时期, 发展于隋唐时期, 充实于宋金元时期, 完善于明清时期。

关键词: 肝气虚; 文献源流; 中医; 中华医典

中图分类号: R 223 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 10-0029-04

Probe into the Origin and Development of Traditional Chinese Medicine Literature of Liver Qi Deficiency/YAN Hang, CHEN Tianxi, WU Xiaoming, et al// (1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, ² Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou Zhejiang310007, China)

Abstract: Objective: To collect the traditional Chinese medicine ancient books related to liver-qi deficiency and the discussion on the content of liver-qi deficiency by famous traditional Chinese medicine experts in the past, and to organize them systematically, sort out the development source of liver-qi deficiency, and provide references for clinicians to guide the diagnosis and treatment of liver-qi deficiency. Methods: The Chinese Medical Dictionary was used as the search database to search, and the literature articles related to this study were selected according to the inclusion criteria to establish a database. Finally, SPSS26.0 was used to perform frequency analysis on the input data. Result: After sorting out the articles of ancient Chinese medical books, 239 articles on writing period and author of these articles were analyzed. Conclusion: Deficiency of liver qi originated in the Qin and Han dynasties, developed in the Sui and Tang dynasties, enriched in the Song, Jin and Yuan dynasties, and perfected in the Ming and Qing dynasties.

* 基金项目: 2022 年全国名老中医药专家传承工作室建设项目陈永灿全国名老中医药专家传承工作室 (国中医药人教函 [2022] 75 号); 浙江省中医药 (中西医结合) 重点学科 (编号: 2017-XK-B03)。Δ 通讯作者: 陈永灿, E-mail: cyc3123@sina.com; 第一作者: 严航, E-mail: 675929486@qq.com。

- [7] 任小巧. 探析中医“整体观念”在“脑卒中”防治中的价值 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25 (07): 880-882.
- [8] 侯佳欣, 刘艺, 王新陆, 等. 运用血浊理论辨析缺血性卒中的防治 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14 (10): 64-65.
- [9] 吕晓颖, 王承汉, 王正刚, 等. 急性缺血性脑卒中取栓术后出血转化相关因素研究进展 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31 (03): 310-314.
- [10] 明. 唐容川著谷建军校注. 血证论. [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2011: 07.
- [11] 李春深编著. 黄帝内经 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2017.
- [12] 刘帆. 脑梗死后出血转化的影响因素研究 [D]. 河北医科大学, 2021.
- [13] 刘帆, 张卓, 金铭, 等. 急性脑梗死后出血转化的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29 (09): 586-589.
- [14] 许正国, 刘加升, 张立光, 等. 血府逐瘀汤加减治疗乳腺瘤术后上肢水肿的临床观察 [J]. 光明中医, 2011, 26 (02): 253-255.
- [15] 王静怡, 杨伟毅. 益气活血方对急性脑卒中缺血再灌注损伤的预防作用及机制分析 [J]. 中国医药导刊, 2020, 22 (12): 844-848.
- [16] 李琰, 王流云, 郑晓玲, 等. 王松龄教授治疗脑静脉血栓形成经验 [J]. 中医研究, 2019, 32 (09): 39-41.
- [17] 贾连群, 杨关林, 张哲, 等. 从“脾主运化”理论探讨膏脂转输与胆固醇逆向转运 [J]. 中医杂志, 2013, 54 (20): 1793.
- [18] 刘悦, 刘金琰, 刘树权. 益气活血法对急性缺血性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14 (18): 214-215.
- [19] 王盼. 益气活血法与化痰通络法治疗脑卒中的比较 [J]. 光明中医, 2020, 35 (14): 2168-2170.
- [20] 王宇萌, 马春艳, 窦德强. 生晒参、红参和黑参对气虚大鼠作用的比较 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48 (11): 195-198.
- [21] 宋佳, 何俊桓, 王仙婷, 等. 人参皂苷神经药理作用研究进展 [J]. 人参研究, 2021, 33 (06): 52-56.
- [22] 杨路歌. 圣愈汤及其拆方调控血虚小鼠造血功能机制的研究 [D]. 山东中医药大学, 2005.
- [23] 张海英, 盛树东, 薛洁. 三七止血与抗血栓作用的实验研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35 (4): 487-490.
- [24] 沈佳心. 急性脑梗死出血转化与中风证型、危险因素的多因素分析研究 [D]. 南京中医药大学, 2021.

(收稿日期 2023-01-29)