

· 论 著 ·

# 云南白药膏对出血性脑卒中头痛患者内皮素、肿瘤坏因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 水平的影响\*

张华新, 张宝霞, 李大军, 兰志刚, 贾从羽

(玉田县医院, 河北唐山 064100)

**摘要:**目的 探讨云南白药膏对出血性脑卒中患者血清相关标志物水平的影响, 评价云南白药膏对脑卒中患者神经功能障碍、疼痛的改善效果, 分析效应机制。方法 从 2015 年 2 月开始筛选患者, 以神经外科收治的出血性脑卒中患者作为研究对象, 截止 2016 年 6 月, 共纳入对象 80 例, 采用随机数字表达法分组, 对照组、观察组各 40 例, 均给予常规治疗。观察组围绕患者的头部手术切口、钻孔周围, 给予云南白药膏, 贴敷面积 5 cm $\times$ 4 cm, 每天 1 次, 连续 7 d, 同时口服云南白药膏 0.5 g 并用温开水送服, 每天 1 次, 持续 7 d, 比较治疗前后血清标志物水平、神经功能缺损评分下降比例、预后指标。结果 观察组 1 周内疼痛均值低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组与对照组 1 周内疼痛峰值、谷值与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 2 周后, 组内比较显示观察组与对照组 ET、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平低于治疗前, 组间比较显示观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 2 周内观察组 NIHSS 评分下降率 (74.4 $\pm$ 5.2)% 高于对照组的 (66.3 $\pm$ 10.3)%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组 2 周内严重并发症发生率为 7.5% (3/40), 病死率为 2.5% (1/40), 对照组则分别为 12.5% (5/40)、2.5% (1/40), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 对出血性脑卒中头痛患者联合云南白药膏治疗, 可缓解患者疼痛, 减轻神经功能缺损, 这可能与药物抗炎、镇痛等作用机制有关。

**关键词:** 脑出血; 头痛; 血清标志物; 云南白药

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0766-03

## Effect of Yunnan Baiyao Plaster on endothelin, TNF- $\alpha$ and IL-1 $\beta$ level in hemorrhagic stroke patients with headache\*

ZHANG Huaxin, ZHANG Baoxia, LI Dajun, LAN Zhigang, JIA Congyu

(Yutian County Hospital, Tangshan, Hebei 064100, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Yunnan Baiyao Plaster on serum related markers levels in the patients with stroke, to evaluate its improvement effect on the neurological dysfunction and pain and to analyze its effect mechanism. **Methods** Eighty cases of hemorrhagic stroke treated in the neurosurgical department of our hospital from February 2015 to June 2016 were screened as the research subjects and divided into the control group and observation group according to the random number table method, 40 cases in each group. All subjects were given the routine treatment, while the observation group received the external use of Yunnan Baiyao Plaster around the head operative incision and drilling, to give Yunnan white ointment, with the attaching area of 5 cm $\times$ 4 cm, once daily, for consecutive 7 d, meanwhile took oral Yunnan Baiyao Plaster 0.5 g + with warm boiling water, once daily for consecutive 7 d. The serum markers levels before and after treatment, neural function defect score, decline proportion of NIHSS scores and prognostic indicators were compared between the two groups. **Results** The mean pain value within 1 week in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the pain peak value and valley value within 1 weeks had no statistical difference between the observation group and control group, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ); after 2 weeks, ET, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels in the observation group and control group were lower than those before treatment in the intra-group comparison, while the comparison between the two groups showed that the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the decrease rate of NIHSS scores within 2 weeks in the observation group was (74.4 $\pm$ 5.2)%, which was higher than (66.3 $\pm$ 10.3)% in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the occurrence rate of severe complications within 2 weeks in the observation group was 7.5% (3/40), the mortality rate was 2.5% (1/40), which in the control group were 12.5% (5/40) and 2.5% (1/40), the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The combined treatment of Yunnan Baiyao Plaster in the patients with hemorrhagic stroke could relieve pain and reduce the neurological deficit, which might be related to the mechanism of anti-inflammation and analgesia.

**Key words:** cerebral hemorrhage; headache; serum markers; Yunnan Baiyao

脑卒中是一种常见的急性脑血管病, 出血性脑卒中约占卒中的 20%~30%, 发病率高、致死率高、致残率高, 是居民死亡的主要病因之一, 卒中 30 d 内病死率居高不下, 高达 35%~50%, 发病前 2 d 死亡占半数以上<sup>[1]</sup>。头痛是出血性脑卒中常

\* 基金项目: 河北省中医药管理局规划项目(2015268)。

作者简介: 张华新, 女, 副主任医师, 主要从事中医药临床应用方面的研究。

见的症状表现,与出血的部位、血管痉挛等因素有关<sup>[2]</sup>。云南白药是一种传统的民族药,是一种理想的止血剂,常被用于卒中并发上消化道出血的防治,理论上其也可用于颅内出血治疗的。本研究旨在分析应用云南白药膏对出血性脑卒中患者血清相关标志物水平的影响,评价云南白药膏对卒中神经功能障碍、疼痛的改善效果,分析起效机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 从 2015 年 2 月开始筛选患者。以神经外科收治的出血性脑卒中患者作为研究对象。纳入标准:(1)经 CT/MRI 明确诊断为出血性脑卒中;(2)病程小于 24 h;(3)年龄 30~75 岁;(4)初次发作;(5)入院时未完全昏迷,以疼痛为主要主诉;(6)无原发性凝血功能障碍;(7)无颅内肿瘤、颅脑手术史;(8)知情同意。排除标准:(1)不符合纳入标准;(2)近 1 周其他内科疾病急性发作,如急性心肌梗死、急性呼吸道感染;(3)原发性凝血功能障碍;(4)动脉瘤引起的自发性蛛网膜下腔出血;(5)合并其他颅脑疾病,如脑寄生虫病、脑肿瘤等;(6)原发性免疫系统疾病;(7)拒绝参与研究。截止 2016 年 6 月,共入选对象 80 例,其中男 49 例、女 31 例,年龄 51~74 岁,平均(61.4±5.2)岁。轻型 54 例、中型 26 例。出血部位:蛛网膜下腔出血 52 例,基底节区出血 24 例,其他 4 例。出血量 4~31 mL,平均(12.5±6.4)mL。最大层面水肿带面积(5.1±1.2)cm<sup>2</sup>。入院时神经功能缺损评分(16.3±6.4)分。临床表现:偏瘫 46 例、认知功能障碍 11 例。治疗方法:微创血肿抽吸术 56 例,去骨瓣或小骨窗手术 24 例。采用随机数字表达法分组,对照组、观察组各 40 例,两组对象年龄、性别、疾病严重程度、出血部位、出血量、治疗方法等临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 所有患者入院后都安排急诊镇痛、镇静治疗等常规治疗,进行 CT/MRI 诊断后,据病情,详细分析病史、合并症情况、出血部位及量、血肿情况、耐受、家属意见,安排个体化的治疗方法。以手术治疗为主,包括微创血肿抽吸术、小骨窗以及去骨瓣治疗,同时规范控制血糖、血压,纠正水电解质酸碱失衡。对照组:常规口服质子泵抑制剂+H<sub>2</sub>受体拮抗剂,防治消化道溃疡,期间密切体温、血压、血糖等指标,维持内环境稳定,预防颅内压上升。观察组:围绕患者的头部手术切口、钻孔周围,给予云南白药膏,贴覆面积 5 cm×4 cm,每天 1 次,连续 7 d。同时口服自配的云南白药膏 0.5 g 并用温开水送服,每天 1 次,持续 7 d。

**1.3 观察指标** 治疗期间 1 周内,疼痛均值,每日每隔 4 h 采用 VAS 评分法评估 1 次,同时统计 7 d 内疼痛峰值、疼痛谷值。分别在入院时、2 周后,治疗前后,分别抽取所有入组患者的清晨静脉血送检,用双抗体夹心酶联免疫法,检测其炎症因子水平,检测指标包括患者内皮素(ET)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)水平。统计患者治疗后 2 周较治疗前的神经功能缺损评分下降比重,2 周内并发症发生率、病死率。

**1.4 统计学处理** 使用 Excel2007 表记录数据,SPSS20.0 统计学软件进行计算,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较前,采用 Kolmogorov-Sminmov 法检验是否符合正态分布,若符合则采用方差后 LDS-t 检验,否则采用 Mann-Whitney U 秩和检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANONA);计数资料以频数或百分率表示,两组间比较采用检验或 Fisher 精确性检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疼痛情况** 观察组 1 周内疼痛均值低于对照组,差异有

统计学意义( $P<0.05$ )。观察组与对照组 1 周内疼痛峰值、谷值与对照组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 观察组与对照组 1 周内疼痛水平对比( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	n	均值	峰值	谷值
观察组	40	2.2±1.1*	5.2±1.5	1.2±0.5
对照组	40	3.5±1.7	5.4±1.2	1.4±1.1

注:与对照组相比,\* $P<0.05$ 。

**2.2 血清标志物水平** 2 周后,组内比较显示观察组与对照组 ET、TNF-α、IL-1β 水平低于治疗前;组间比较显示观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 观察组与对照组治疗前、2 周后血清标志物水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	ET(pg/mL)	TNF-α(μg/mL)	IL-1β(μg/mL)
观察组	40	治疗前	96.6±21.6	343.1±103.5	113.4±11.3
		2 周后	53.1±13.4*	56.7±21.4*	43.5±12.6*
对照组	40	治疗前	95.0±14.5	357.3±87.4	110.6±15.3*
		2 周后	63.4±16.3*△	66.1±24.6*△	59.3±11.4*△

注:与观察组相比,△ $P<0.05$ ;与治疗前相比,\* $P<0.05$ 。

**2.3 近期以及远期预后** 2 周内观察组 NIHSS 评分下降率(74.4±5.2)%高于对照组的(66.3±10.3)%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组 2 周内严重并发症发生率为 7.5%(3/40)、病死率为 2.5%(1/40);对照组则分别为 12.5%(5/40)、2.5%(1/40),差异无统计意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

对于出血性脑卒中患者而言,头痛的发生机制较复杂,在早期与神经损伤、血管搏动等因素有关,在术后还与切口刺激等因素有关。威胁脑卒中患者生命安全的因素、影响中枢神经功能恢复的因素较复杂,其中消化道出血、进展性卒中是重要危险因素<sup>[3]</sup>。脑出血患者出血部位血肿形成,形成炎症级联反应,通过复杂的细胞因子网络,可出现持续性的颅内病变,部分患者可能出现再出血,应激指标水平上升、中枢神经共受抑制,可出现消化道出血等应激性溃疡形成等并发症。出血血肿压迫组织,会造成组织损伤,各种炎症因子水平上升,激活或趋化炎症细胞加重炎症反应。

研究中,治疗前两组患者 ET、TNF-α、IL-1β 水平均处于较高水平,有报道显示进展性卒中患者在 2 周后仍可能表现出炎症指标水平上升。ET 是血管损伤的重要标志物,对于脑出血患者而言,血管破裂损伤、血肿形成压迫等会刺激内皮素的释放,ET 过量释放作用于脑血管会使局部血管强烈收缩,是疼痛发生的重要因素<sup>[4]</sup>。TNF-α 是重要的炎症损伤标志物,与细胞损伤关系密切。IL-1β 是一种重要的炎症因子,有报道显示其与炎症疼痛关系密切,与慢性炎症的严重程度有关,对于出血性脑卒中患者而言,因机体损伤会导致 IL-1β 应激性上升。在治疗后,观察组 ET、TNF-α、IL-1β 水平均显著上升,提示疾病得到初步控制,当然可能与入选对象病情较轻,急性期较短、进展性卒中发生率较低有关。

观察组在联合云南白药膏后,患者治疗后 ET、TNF-α、IL-1β 水平不仅显著下降,还低于同期对照组( $P<0.05$ )。提示联合用药有助于控制炎症、细胞、血管损伤。同时观察组 2 周后 NIHSS 水平下降率低于对照组( $P<0.05$ ),提示联合云南白药可减轻中枢神经功能损伤。

云南白药是国家保密配方剂,全方具有活血化瘀止痛、止血等功效,本次研究用于口服以及外敷治疗,结果显示拥有一定的比较优势,尽管不能降低患者严重并发症发生率、2 周内病死率,但确实可改善血清标志物水平,加速中枢神经功能缺损恢复。可能机制:(1)透皮吸收,药物有效成分直接作用于脑部发挥作用;(2)经肠道吸收以及局部作用,改善肠道环境,发挥黏膜保护作用,同时药物有效成分进入循环发挥作用。传统医学认为云南白药中的三七具有和营止血作用,冰片等药物具有醒脑、解毒作用,重楼等具有清热解暑、消肿止痛功效,白芨消生肌、收敛止血<sup>[5-6]</sup>。现代医学证实,云南白药中有效成分,可改善凝血功能、细胞保护、抗炎等作用,包括增加血小板通透性、缩短凝血时间、加速清除氧自由基、促动脉血管收缩、提高细胞抗缺氧能力等。如冰片被广泛用于神经疾病治疗,三七被用于血管性疾病治疗<sup>[7-9]</sup>。

需注意的是,云南白药膏尽管药效独特,但多经口服应用,药物有效成分复杂,药代动力学机制并不清楚,局部用药的安全性、有效性仍有待商榷,其具有较好的去腐生肌功效,可能会影响局部伤愈组织修复,同时其具有活血成分,可能引起血肿血管通透性增加,从而增加再出血发生风险,用药需慎重。特别是那些再出血风险较高、病情不稳定的患者,应避免用药<sup>[10-11]</sup>。对于头痛患者,局部用药的方法与部位、膏药透皮给药基质等均有必要深入探讨<sup>[12-13]</sup>。

综上所述,对出血性脑卒中头痛患者联合云南白药膏治疗,可缓解患者疼痛,减轻神经功能缺损,这可能与药物抗炎、镇痛等作用机制有关,今后有必要开展更深入的研究<sup>[14-15]</sup>。

参考文献

[1] 高一鹭,王文志.脑血管病流行病学研究进展[J].中华神经科杂志,2015,48(4):337-340.  
 [2] 任吉祥,刘海艳,赵建军,等.脑出血急性期治疗述评[J].世界科学技术-中医药现代化,2013,15(6):1456-1462.  
 [3] 何莎,刘鸣,曾泉滔.中国急性脑卒中随机对照试验证据现状与趋势分析[J].中华医学杂志,2013,93(43):3433-3437.  
 [4] 张帅,陈颖,高树彪,等.内皮素与神经系统疾病关系的研究

究进展[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(7):1020-1022.  
 [5] 甘勇,泮托拉唑联合云南白药治疗急性上消化道出血的临床疗效观察[J].中国医学工程,2014,22(6):69.  
 [6] 杨伟民,刘鸣,郝子龙.进展性缺血性脑卒中中影响因素的前瞻性研究[J].临床神经病学杂志,2011,24(3):164-167.  
 [7] 王海利,谈颂,宋波等型高血压与缺血性脑卒中预后的关系[J].中华医学杂志,2012,92(17):1183-1186.  
 [8] 沈菲,吴学智,白元等社区高血压管理模式对高血压病患者并发脑卒中的影响[J].中国全科医学,2011,114(34):3956-3957.  
 [9] 刘晓华,沈梅红,项晓人,等.电针对脑缺血再灌注模型大鼠海马 NMDA 受体 2A,2B 亚型表达的影响[J].辽宁中医杂志,2011,38(10):2080-2082.  
 [10] 陈燕,崔苏扬,田伟千,等.电针对脑缺血-再灌注损伤大鼠脑组织 SOD 和 IL-β 含量的影响[J].江苏医药,2011,37(4):393-395.  
 [11] 沈梅红,李成,李忠仁.电针对脑缺血再灌注模型大鼠的 GSH 含量、GSH-Px 及 GR 活性的影响[J].南京中医药大学学报,2011,27(2):137-139.  
 [12] 沈梅红,项晓仁,李纛,等.电针对脑缺血大鼠大脑皮层 γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶蛋白及基因表达的影响[J].针刺研究,2012,37(1):25-30.  
 [13] Caldarelli M, Di Rocco C, Gaglini P. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric age[J]. J Neurosurg Sci, 2011,45(2):83-91.  
 [14] Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives[J]. The Lancet Neurology, 2008,7(11):1056-1066.  
 [15] Nagaraja D, Verma A, Taly AB, et al. Cerebrovascular disease in children. Acta[J] Neurol Scand, 2012,90(4):251-255.

(收稿日期:2016-10-22 修回日期:2017-01-24)

(上接第 765 页)

HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections [J]. Clin Microbiol Rev, 2011,24(1):193-209.  
 [7] Raggam RB, Wagner J, Bozic M, et al. Detection and quantitation of Epstein-Barr virus(EBV)DNA in EDTA whole blood samples using automated sample preparation and real time PCR[J]. Clin Chem Lab Med, 2010,48(3):413-418.  
 [8] 雷宏涛,王杰民,王晓娟,等. EB 病毒 IgM 与 DNA 检测在小儿 EB 病毒相关疾病诊断中的价值研究[J]. 陕西医学杂志,2013,42(12):1597-1598.  
 [9] Vine LJ, Shepherd K, Hunter JG, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012,36(1):16-21.

[10] 徐丽琼,刘华. EB 病毒感染者的血清肝酶检测分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(9):1123-1124.  
 [11] 曲熙波,王永梅. EB 病毒感染所致肝损伤 105 例临床特征分析[J]. 中华肝脏病杂志,2015,20(5):423-424.  
 [12] 杨有道,林青. EB 病毒抗-VCA IgM 阳性患者病毒标志物及肝功能检查结果分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2014,8(6):785-788.  
 [13] 刘春梅,张庆,田文君,等. EBV DNA 检测在小儿 EBV 感染相关疾病诊断中的意义[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(4):256-261.  
 [14] 武文斌,邵圣文,巴剑波,等. 应用 ROC 曲线分析超敏 CRP 与 ADA 测定对胸腔积液的鉴别诊断价值[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(21):102-103.

(收稿日期:2016-10-20 修回日期:2017-01-22)