

本文引用:刘永利, 绍先舫, 李前, 傲雪, 伍秋福, 高大林. 治伤巴布剂对急性软组织损伤患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(3): 377-380.

## 治伤巴布剂对急性软组织损伤患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的影响

刘永利<sup>1</sup>, 邵先舫<sup>2\*</sup>, 李前<sup>2\*</sup>, 傲雪<sup>3</sup>, 伍秋福<sup>2</sup>, 高大林<sup>1</sup>

(1.湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2.湖南中医药大学附属常德医院, 湖南常德 415000;  
3.海口市人民医院重症医学科, 海南海口 570208)

**〔摘要〕** **目的** 观察治伤巴布剂对急性软组织损伤(soft tissue injury, STI)患者体内血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)含量水平的影响,并初步探讨分析其活血化瘀、消肿止痛功效的作用机制。**方法** 选取湖南中医药大学附属常德医院骨科 2018年6月至2019年6月住院的急性 STI 患者 102 例,按照随机、对照的原则分成观察组 50 例、对照组 52 例。对照组在入院第 1 d 开始予常规治疗,观察组在对照组基础上于第 1 d 开始加用治伤巴布剂外敷,1 次/d,连续治疗 14 d。分别在治疗前及治疗后 7 d、14 d 测定患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量水平。**结果** 治疗前两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 7 d、14 d,对比两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量水平,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 治伤巴布剂能改善急性 STI 患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量水平。

**〔关键词〕** 软组织损伤;治伤巴布剂;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素-6

**〔中图分类号〕**R264 **〔文献标志码〕**B **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.03.026

### Effects of Curing-Injury Cataplasma on Serum TNF- $\alpha$ and IL-6 Levels in Patients with Acute Soft Tissue Injury

LIU Yongli<sup>1</sup>, SHAO Xianfang<sup>2\*</sup>, LI Qian<sup>2\*</sup>, AO Xue<sup>3</sup>, WU Qiufu<sup>2</sup>, GAO Dalin<sup>1</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Changde Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changde, Hunan 415000, China; 3. Department of Intensive Care Unit, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the effects of curing-injury cataplasma on serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) in patients with acute soft tissue injury (STI), and to initially study the mechanism of promoting blood circulation and removing blood stasis, reducing swelling and relieving pain. **Methods** A total of 102 patients with acute STI admitted to Changde Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine from June 2018 to June 2019 were selected and divided into 50 patients in the observation group and 52 patients in the control group according to principle of randomization and control. After admission, the control group received conventional treatment. On the basis of the control group, curing-injury cataplasma was added to the observation group for external application, once a day and continuous treatment for 14 days. Serum

**〔收稿日期〕**2019-08-09

**〔基金项目〕** 湖南省自然科学基金资助项目(2015JJ6087); 湖南中医药大学青年教师科研基金课题; 湖南中医药大学研究生科研创新课题(2019CX16); 常德市科学技术局技术与开发资金项目(2012SK06, 2017SK17)。

**〔作者简介〕** 刘永利, 男, 在读博士研究生, 研究方向: 骨关节与脊柱脊髓损伤的修复与重建。

**〔通讯作者〕** \* 邵先舫, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: 13973657615@139.com; 李前, 男, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: 13787862698@139.com。

TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were detected before the treatment and the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after treatment. **Results** Before the treatment, serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in the two groups showed no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). On the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after treatment, serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in the two groups were decreased ( $P<0.05$ ), and the observation group was lower than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in patients with acute STI can be improved by curing-injury cataplasma.

[**Keywords**] soft tissue injury; curing-injury cataplasma; tumor necrosis factor  $\alpha$ ; interleukin-6

急性软组织损伤(soft tissue injury, STI)发病率非常高,在社会工业、交通业的不断发展的同时,逐步增加的各种意外伤害事故也随之而来,无疑,急性STI的患者也日渐增多,如治疗不及时,将给患者日常学习与工作造成极为不良的影响<sup>[1]</sup>,甚至可对患者的功能活动带来极为不利的影响,对人类健康构成威胁<sup>[2]</sup>。治伤巴布剂为湖南中医药大学附属常德医院外用秘方“治伤散”通过不断改良工艺制备而成,主要由中药血壳、虎杖、见风消组成,尤功于活血化瘀、消肿止痛。前期研究<sup>[3]</sup>证实,治伤巴布剂治疗急性STI疗效显著,但关于治伤巴布剂如何干预急性STI的机制还不明确,笔者近1年来,研究并总结了治伤巴布剂对急性STI患者体内肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平的影响,现总结报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年6月至2019年6月在湖南中医药大学附属常德医院骨科住院部符合急性STI诊断标准的102例患者为研究对象。按照随机、对照的原则分成观察组50例、对照组52例。观察组男30例,女20例;年龄18~65(40.0 $\pm$ 4.1)岁;病程0.5~47(17.2 $\pm$ 13.7)h;病情分级<sup>[4]</sup>:轻16例,中20例,重14例。对照组男33例,女19例;年龄19~64(39.6 $\pm$ 4.3)岁;病程0.4~48(17.4 $\pm$ 13.5)h;病情分级:轻15例,中21例,重16例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 按照《中药新药临床研究指导原则》中急性STI诊断标准<sup>[4]</sup>进行制定。

1.2.2 纳入标准 (1)年龄18~65岁;(2)符合急性STI诊断标准者;(3)无治伤巴布剂、塞来昔布胶囊过敏患者;(4)未进行内服、外敷药物及针对于急性STI的其他治疗且病程未超过48h者;(4)自愿作为试验对象,且不排除试验药物剂型,能确保完成整个试验过程者;(5)患者签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 (1)病程在48h以上者;(2)年龄在18岁以下和65岁以上者;(3)使用了其他干预本病的药物者;(4)对治伤巴布剂已知成分及塞来昔布胶囊过敏者;(5)合并有肝、肾等重要器官及心脑血管、血液系统等严重基础性疾病;(6)合并有骨折、脱位、重要血管、神经损伤者;(7)合并有皮肤破损、湿疹或感染因素致疼痛、红肿、青紫等症状者;(8)肌腱、韧带损伤需手术干预者。

1.2.4 剔除标准 (1)受试者在入组后被证实与纳入标准不符者;(2)纳入后未曾用药的病例;(3)无使用药物后任何可评价记录的病例。

### 1.3 治疗方法

对照组于入院第1天开始常规给予0.9% NaCl注射液250 mL+七叶皂苷钠20 mg(山东绿叶制药有限公司,批号:1905060308)静滴,1次/d;塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,批号:T94878)口服,200 mg/次,1次/d。连续14 d。

观察组在对照组基础上,于入院第1天开始,患处外敷治伤巴布剂(由湖南中医药大学附属常德医院药剂科统一制备与提供,批号120907。药物组成:血壳60 g,虎杖30 g,见风消20 g),8 h/次,1次/d,持续治疗14 d。

### 1.4 检测指标

检测两组患者在治疗前及治疗后7 d、14 d体内血清TNF- $\alpha$ 、IL-6含量水平。分别在治疗前及治疗后7 d、14 d凌晨07:00抽取患者5 mL静脉血,将抽血样品以3 000 r/min离心10 min,分离血清,后放置于-80℃低温箱中保存备检,用ELISA法测定血清TNF- $\alpha$ 、IL-6含量水平。

### 1.5 统计学分析

运用SPSS 18.0进行相关数据处理,计量资料采用 $t$ 检验,以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示;在两组间比较时,首先运用Kolmogorov-Sminmov法检验是否符合正态分布,如符合则运用方差后LDS- $t$ 检验,否则运用Mann-Whitney  $U$ 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗前,两组患者体内血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量水平对比,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );治疗后 7 d、14 d 两组患者体内血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量水平均较治疗前下降 ( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组 ( $P<0.05$ )。见表 1 和表 2。

表 1 两组患者不同时间点 TNF- $\alpha$  水平对比 ( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)

组别	n	TNF- $\alpha$		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
观察组	50	61.52 $\pm$ 37.78	13.35 $\pm$ 3.62* $\blacktriangle$	9.68 $\pm$ 2.56* $\blacktriangle$
对照组	52	64.27 $\pm$ 41.26	17.27 $\pm$ 4.58*	12.34 $\pm$ 3.18*
t 值		0.351	4.806	4.662
P 值		0.726	0.000	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与同时时间点对照组比较, $\blacktriangle P<0.05$

表 2 两组患者不同时间点 IL-6 水平对比 ( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-6		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
观察组	50	53.06 $\pm$ 11.07	28.30 $\pm$ 5.31* $\blacktriangle$	8.56 $\pm$ 4.39* $\blacktriangle$
对照组	52	49.93 $\pm$ 9.67	32.07 $\pm$ 6.78*	11.64 $\pm$ 5.04*
t 值		1.518	3.133	3.295
P 值		0.132	0.002	0.001

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与同时时间点对照组比较, $\blacktriangle P<0.05$

## 3 讨论

急性 STI 发病率非常高,且随着社会不断发展,发病率日渐升高,如不及时处理,将给患者日常工作与学习带来极为不利影响。由于其发病机制的不明确性,使得目前仍无特异性治疗,主要以非甾体类药物口服及外用抗炎镇痛为主,但弊端也日渐明显,中医药外治法因其独树一帜的理论体系在干预急性 STI 方面有着显著的优势,具有简单、经济、适应症广、身心兼治、总有效率高特点,能够更广泛而有效地开展并运用于急性 STI 的防治。急性 STI 是一种以骨骼肌组织损伤为主要病理表现的无菌性炎症反应性疾病<sup>[5]</sup>。其局部组织坏死、毛细血管扩张、炎性细胞膨胀、炎症介质释放、组织水肿等为急性 STI 的主要病理过程<sup>[6]</sup>。病变的进程与进行性微循环和炎症反应均有关,损伤微血管会导致膜损伤、内皮细胞肿胀、广泛的血管出血和不受控制的血栓形成,导致局部缺血,进而导致膜磷脂进一步降解,自由基积累,炎症性氧化应激<sup>[7-8]</sup>。随着损伤过程的持续,损伤部位胶原纤维增生会明显出现、大量炎性细胞浸润、间质淤积等严重的肌纤维变性坏死,造成不可逆转

的组织结构改变<sup>[9]</sup>。综上所述,无菌性炎症反应为急性 STI 中最重要的病理反应<sup>[10]</sup>。国内外学者通过研究证实<sup>[11]</sup>,急性 STI 的病理反应进程,主要为无菌性炎症反应引发的各种炎性介质和多种致炎细胞因子分泌与释放,如 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等。各种炎性因子及促炎细胞因子分泌与释放,促使痛阈降低,局部组织对疼痛极为敏感,致痛因子亦可促使血管收缩,致缺血、缺氧、渗出水肿加重,形成恶性循环<sup>[11-12]</sup>。TNF- $\alpha$  是 TNF 家族的重要成员,亦是一类拥有多种生物效能的炎性介质<sup>[13]</sup>,作为引发细胞层次一连串反应中的关键介质,在细胞、亚细胞层次引发炎症级联反应,且可作用于血管内皮细胞,使得血管壁通透性出现异常,并促使局部缺血和血栓生成;通过诱导并激活炎性细胞,增加黏附分子、一氧化氮和氧自由基等介质使得损伤局部组织的目标得以实现<sup>[14]</sup>。相关研究表明<sup>[11]</sup>,TNF- $\alpha$  可诱导引发炎症反应与诱导形成 IL-1、IL-6 等各类炎性因子,诱发和扩大炎症反应,通过刺激、生成超氧化物,释放出溶酶体而损伤组织细胞,使炎性介质聚集,故 TNF 含量水平与损伤严重程度呈正相关。IL-6 具有多种生物活性,由多种细胞反应生成,可以诱导急性期蛋白的合成,在机体炎症反应中扮演非常重要的角色<sup>[15]</sup>。创伤、手术及术后感染等因素,均可导致骨折患者血清炎症因子水平显著上升<sup>[16]</sup>,且 TNF- $\alpha$ 、IL-6 两种炎性介质之间存在着相互作用与影响<sup>[17]</sup>。本研究证实,研究组治疗后第 7 天和 14 天血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量明显较对照组低,提示治伤巴布剂可以改善急性 STI 患者体内 TNF- $\alpha$ 、IL-6 因子水平,改善急性 STI 综合疗效。

急性 STI 在中医学属“筋伤”范畴,传统及现代中医临床研究已表明,气滞血瘀是急性 STI 的基本病机<sup>[18]</sup>。《黄帝内经》提及“气伤痛,形伤肿”。《正法心法要旨》认为:“如皮尚未破,内有损伤,多为瘀血存留。视其伤处,不管上下轻重浅深程度之异,经络气血盛衰之别,首当祛除瘀血,和血定痛,每获良效。”《普济方·折伤门》载:“但凡伤折,损及筋肉经络,脉络畅通受阻,瘀停不去,故引发肿痛,治宜祛除恶瘀,宣通脉道,畅通气血,则病可愈。”外伤筋肉,使得脉道受损,血不循经,溢出脉外,离经之血瘀滞于局部出现血肿,泛溢于肌肤出现局部青紫;局部气血流通失畅,不通则痛,瘀血结聚,不能消散,久则郁而生热,局部出现红、肿、发热;气郁滞不通,筋脉失于濡养,活动功能受限则随之出现。综上,其病机为“气

滞”与“血瘀”共存,其治法应以活血化瘀、消肿止痛为要。治伤巴布剂为湖南中医药大学附属常德医院用于治疗筋骨损伤的外用秘方“治伤散”通过不断改良工艺制备而成,主要由中药血壳、虎杖、见风消组成,功于活血化瘀通络、消肿定痛。方中血壳味苦,性寒,功于祛瘀止痛,提脓化腐生肌,长于疮疖痈肿,筋骨伤折;虎杖味微苦,性微寒,归厥阴肝、少阳胆、太阳肺经,功于祛瘀止痛,除湿退黄,善治伤折、血瘀不散;见风消味辛,性温,散风胜湿,行气祛寒,消肿散结,善治风湿痹证,跌打损伤,并佐制虎杖、血壳之苦寒。三药寒热相互制约,以防寒热太过。治伤巴布剂紧紧围绕“气滞、血瘀”疾病发病的本质,具有活血祛瘀通络、消肿定痛、驱风胜湿之功。本研究只是进行了治伤巴布剂对改善急性 STI 患者体内血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的初步观察,至于治伤巴布剂如何调控炎症因子释放以调控无菌性炎症反应,进而干预急性 STI 的确切分子机制还有待进一步研究与分析。

## 参考文献

- [1] DONG F, XUE C, WANG Y, et al. Hydroxysafflor yellow A attenuates the expression of inflammatory cytokines in acute soft tissue injury[J]. *Scientific Reports*, 2017,11(7):40584.
- [2] 孙欣,尹宏,钱卫庆.中药外用治疗急性软组织损伤的作用机制实验研究进展[J].*中医正骨*,2014,26(11):66-69.
- [3] 邵先舫,刘志军,陈绍军,等.治伤散巴布剂治疗急性闭合性软组织损伤的临床研究[J].*湖南中医药大学学报*,2010(11):60-62.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:245-248
- [5] SHUDONG W, TAO L, WEI Q, et al. The Effects of Xiangqing Anodyne Spray on Treating Acute Soft-Tissue Injury Mainly Depend on Suppressing Activations of AKT and p38 Pathways [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016:1-11.
- [6] MOHAMMAD M, SEYED A M, ARMIN A, et al. Injury to skeletal muscle of mice following acute and sub-acute pregabalin exposure[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Science*, 2017, 20(3):256-259.
- [7] VUSSE G J V D, BILSEN M V, RENEMAN R S. Ischemia And Reperfusion Induced Alterations In Membrane Phospholipids: An Overview[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1994, 723(1):1-14.
- [8] MUKHOPADHYAY S N. Cellular, Biochemical and Molecular Aspects of Reperfusion Injury[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1994, 723(12):13-16.
- [9] SCHASER K D, VOLLMAR B, MENGER M D, et al. In vivo analysis of microcirculation following closed soft-tissue injury[J]. *Journal of Orthopaedic Research Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 1999,17(5):678-685.
- [10] GATES C, HUAR D J. Management of Skeletal Muscle Injuries in Military Personnel [J]. *Operative Techniques in Sports Medicine*, 2005,13(4):247-256.
- [11] MOHAMMAD M, SEYED A M, ARMIN A, et al. Injury to skeletal muscle of mice following acute and sub-acute pregabalin exposure[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Science*, 2017, 20(3):256-259.
- [12] 程延,全健,窦群立,等.玄黄药膏对小鼠急性软组织损伤组织中 IL-6、PGE2 含量的影响[J].*陕西中医*,2014,35(4):506-507.
- [13] HEHLGANS T, PFEFFER K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games[J]. *Immunology*, 2005, 115(1):1-20.
- [14] CUZZOCREA S, ESPOSITO E. TNF- $\alpha$  as a Therapeutic Target in Inflammatory Diseases, Ischemia-Reperfusion Injury and Trauma[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, 16(24):3152-3167.
- [15] SOUZA A S R, PATRIOTA A F, MELO B C P D, et al. Evaluation of perinatal outcomes in pregnant women with preterm premature rupture of membranes[J]. *Revista Da Associação Medica Brasileira*, 2016, 62(3):269-275.
- [16] 付红英,李克群,李登凤,等.五水头孢唑林钠预防骨科术后切口感染效果及患者血清炎症因子变化分析[J].*中华医院感染学杂志*,2017,27(22):5183-5185.
- [17] 李程豪,任春贞,刘永琦,等.黄芪多糖对 IL-6 和 TNF- $\alpha$  模拟炎症微环境中 BMSCs 增殖及 TAFs 分化的影响[J].*中华中医药杂志*, 2018, 33(7):3039-3042.
- [18] 李黎,孙燕,廖怀章,等.活血化瘀利水方对大鼠急性软组织损伤模型血清 IL-6、组胺影响的实验研究[J].*湖南中医药大学学报*,2016,36(3):21-23.

(本文编辑 马薇)