

論文題目：中醫藥輔助治療對於自發性蛛膜下腔出血急性期療
效之研究

**The effect of Chinese Medicine adjuvant treatment on acute
stage of spontaneous subarachnoid hemorrhage**

研究生：李漢忠

指導教授：謝慶良 教授

(一) 目錄

第一章 前言	頁 1-2
第二章 研究目的	頁 3
第三章 文獻探討	頁 4-5
第四章 材料與方法	頁 6-8
第五章 結果	頁 9-11
第六章 討論	頁 12-15
第七章 結論	頁 16
圖目錄	頁 17-18
表目錄	頁 24-35
參考文獻	頁 19-35
英文摘要	頁 36-40
	頁 41-42



作者簡歷

頁 43-44

謝辭

頁 45



(二) 圖目錄

圖一：中醫方藥對自發性蛛膜下腔出血患者體溫之效用。治療組（藍色）用中醫方藥治療和對照組（紅色）無中醫治療，兩者之間體溫變化趨勢相似沒有顯著差異。 頁 17

圖二：中醫方藥對自發性蛛膜下腔出血患者腦壓之效用。治療組（藍色）用中醫方藥治療和對照組（紅色）無中醫治療，兩者之間腦壓變化趨勢相似沒有顯著差異。 頁 18

圖三：治療組的 IL-1 β 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。IL-1 β 濃度變化與體溫呈現相關。 頁 24

圖四：對照組的 IL-1 β 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。IL-1 β 濃度變化與體溫呈現沒有相關。 頁 25

圖五：治療組的 IL-6 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。IL-1 β 濃度變化與體溫呈現沒有相關。 頁 26

圖六：對照組的 IL-6 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。IL-6 濃度變化與體溫呈現沒有相關。 頁 27

圖七：治療組的 TNF- α 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients

關係圖。TNF- α 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

頁 28

圖八、對照組的 TNF- α 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients

關係圖。TNF- α 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

頁 29

圖九：治療組的 S100 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients

關係圖。S100 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

頁 30

圖十：對照組的 S100 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients

關係圖。S100 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

頁 31

圖十一：治療組的 S100 濃度變化與腦壓 Spearman Correlation

Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

頁 32

圖十二：對照組的 S100 濃度變化與腦壓 Spearman Correlation

Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

頁 33

圖十三：自發性蛛膜下腔出血 GOS 小於等於 3 分者患者之 S100 濃度

變化與腦壓 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與

腦壓呈現有相關。

頁 34

圖十四：自發性蛛膜下腔出血 GOS 大等於 4 分者患者之 S100 濃度變化與腦壓 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與腦壓呈現沒有相關。

頁 35



(三) 表目錄

表一：32 位自發性蜘蛛膜下腔出血患者之基本資料	頁 19
表二：中醫方藥對自發性蜘蛛膜下腔出血患者體溫之效用	頁 20
表三：中醫方藥對自發性蜘蛛膜下腔出血患者每日平均體溫變異度之 用	頁 21
表四：中醫方藥對自發性蜘蛛膜下腔出血患者腦壓之效用	頁 22
表五：中醫方藥對自發性蜘蛛膜下腔出血患者每日平均腦壓變異度之效 用	頁 23
表六：治療組的 IL-1 β 濃度變化與體溫的關係	頁 24
表七：對照組的 IL-1 β 濃度變化與體溫的關係	頁 25
表八：治療組的 IL-6 濃度變化與體溫的關係	頁 26
表九：對照組的 IL-6 濃度變化與體溫的關係	頁 27
表十：治療組的 TNF- α 濃度變化與體溫的關係	頁 28
表十一：對照組的 TNF- α 濃度變化與體溫的關係	頁 29

表十二：治療組的 S100 濃度變化與體溫的關係	頁 30
表十三：對照組的 S100 濃度變化與體溫的關係	頁 31
表十四：治療組的 S100 濃度變化與腦壓的關係	頁 32
表十五：對照組的 S100 濃度變化與腦壓的關係	頁 33
表十六：自發性蛛膜下腔出血 GOS 小於等於 3 分者患者之 S100 濃度 變化與腦壓的關係	頁 34
表十七：自發性蛛膜下腔出血 GOS 大於等於 4 分者患者之 S100 濃度 變化與腦壓的關係	頁 35



(四) 中文摘要

由於自發性蜘蛛膜下腔出血有高死亡率和後遺症，至今為止仍屬於難治疾病，中醫自古採用辨證論治治療疾病有別於現代醫學的治療，因此本研究的目的是探討中醫藥輔助治療對於自發性蜘蛛膜下腔出血急性期的療效。將總共 32 位自發性蜘蛛膜下腔出血急性期 Hunt & Hess Grade 介於第二級到第四級患者分為：治療組，除了現代醫學正規治療外，加以中醫藥輔助治療；對照組，僅用現代醫學正規治療。療效評估指標是根據體溫(Body temperature, BT)和腦壓 (intracranial pressure, ICP) 變化，以及術後第一天和第五天腦脊髓液中 interleukin-1 β (IL-1 β) 和 interleukin-6 (IL-6), tumor necrotic factor- α (TNF- α) 和 S100 濃度變化，發病三個月後之預後指數(Glasgow outcome score, GOS)，以及加護病房和總住院的天數。我們研究的結果顯示現代醫學正規治療附加中醫藥輔助治療對於自發性蜘蛛膜下腔出血患者的體溫和每日平均體溫變異度，以及腦壓和每日平均腦壓變異度與現代醫學正規治療相似，並沒有統計的意義差。治療組術後第一天和第五天的 cytokine IL-1 β 濃度變化與體溫變化呈現相關，但對照組沒有相似的結果。治療組的加護病房及住院總天數都比對照組短。

自發性蜘蛛膜下腔出血患者以中醫藥輔助治療減少了加護病房和總住院天數，以及 IL-1 β 濃度與體溫變化呈現相關，如此，推論中醫方

藥輔助治療有利自發性蛛膜下腔出血患者病情的發展。至於中醫藥輔助治療與 S100 濃度和腦壓之相關關係有必要進一步的研究。



(五) 生物醫學論文各章

第一章 前言

自發性蜘蛛膜下腔出血有 85% 來自大腦動脈血管瘤破裂所致，雖採取積極性超早期動脈瘤夾除手術治療，然而比起其他腦部疾病，自發性蜘蛛膜下腔出血仍有極高的死亡率及神經損傷率，其最主要原因是常併發有血管收縮及中樞熱的產生 (4-7)；血管收縮可以利用增高血壓、充份給水、減少血液黏滯度及注射鈣離子阻斷劑予以改善；然而中樞熱的治療，臨床上僅能給予解熱劑，或採物理降溫方式，其效果仍難以令人滿意；此外中樞熱屬於排除性診斷，必須將所有可能引起發燒的原因一一排除，往往造成醫療成本莫大的浪費 (1,8,9)。

發燒與血管收縮則與發炎前因子 (proinflammatory) cytokine IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 S100 的產生與釋放有密切的關係 (11-13)。然而在現有之正規治療中並無直接並有效之藥物可以減少這些發炎前因子 (proinflammatory) cytokine 的濃度，進而直接改善患者的預後；中醫治療疾病採用辨證論治有別於西醫的治療方法，我們假設現代正規療法加中醫藥作為輔助治療有利於自發性蜘蛛膜下腔出血患者的病情發展。因此，自發性蜘蛛膜下腔出血患者術後第一天開始除了現代醫學正規治療外，並以中醫藥作為輔助治療。術後第一天開始連續五天每兩小

時紀錄一次體溫(Body temperature, BT)及腦壓 (intracranial pressure, ICP); 另外, 測量術後第一天、第五天腦脊髓液內之 proinflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β)、interleukin-6 (IL-6)、tumor necrotic factor- α (TNF- α) 與 S100 個別濃度, 紀錄住院時、出院時之昏迷指數(Glasgow Coma Score, GCS), 出院三個月後之預後指數(Glasgow outcome score, GOS)以及加護病房和總住院的天數。



第二章 研究目的

本研究的目的是在於探討自發性蜘蛛膜下腔出血西醫加上中醫藥輔助治療之療效。



第三章 文獻探討

大約有 70% 的加護病房患者會有發燒的困擾 (1)，它常意味著延長加護病房住院時間，及較差的預後，尤其是自發性蜘蛛膜下腔出血及嚴重腦創傷患者 (2,3)；自發性蜘蛛膜下腔出血有 85% 來自大腦動脈血管瘤破裂所致，現在雖採取積極性超早期動脈瘤夾除手術，然而比起其他腦疾病，自發性蜘蛛膜下腔出血仍有極高的死亡率及神經損傷率，其原因最主要有血管收縮及中樞熱 (4-7)；中樞熱的發生，導因於丘腦下部或腦幹因機械性的壓迫或是腦中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 S100 (11-13) 的刺激，使體溫調節中樞失常所致，有報告發現自發性蜘蛛膜下腔出血、腦中風及嚴重腦創傷患者的腦組織、腦脊髓液及血液中的 cytokine 濃度增加 (18-34)。IL-1 β 被認為在蜘蛛膜下腔出血、腦中風及嚴重腦創傷患者中所造成的發炎及腦部損傷扮演著非常重要的角色 (18)，因為它會誘使 prostaglandins, collagenase 和 phospholipase A2 的釋放而引起一連串的發炎反應，所以是強烈的發炎反應誘發者。此外更有研究發現 IL-1 β 在 apoptotic cell death (19,20)，leukocyte-endothelium adhesion (21)，blood-brain barrier disruption (22)，edema formation (20,23)，astrogliosis 和 neovascularization (24) 也扮演著關鍵的角色。有研究將 IL-1 β 打入腦實質中會導致腦水腫 (25)，並會產生血管新生及腦實質膠質化作用 (24)，此外 IL-1 β 也會刺激 IL-6 及 TNF- α 的產生 (26-28)。自

發性蜘蛛膜下腔出血患者術後立即住於加護病房密切觀察和加強治療，導致體溫上升（發燒）的因素眾多包括：感染、藥物、輸血及內分泌等(1,8,9)，如此用 proinflammatory cytokine IL-1 β 和 TNF- α 濃度的變化作為中醫方藥的療效指標比單純用體溫的變化作為指標更為貼切和實際。

在中醫理論上，動脈瘤破裂的蜘蛛膜下腔出血屬於中醫「中風」的一種，因發病時常有劇烈頭痛，所以中醫典籍稱為真頭痛，朝發夕死，夕發朝死。中醫治病原則為「急則治其標，緩則治其本」，蜘蛛膜下腔出血的中樞熱，屬於中醫高熱症熱，所以常採取「清熱解毒，通腑瀉下法」來治療中樞熱(14,15)。綜合上述，中醫藥治療中樞熱的療效指標除了紀錄體溫變化外，也可觀察腦脊髓液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 S100 的濃度變化。

第四章 材料與方法

一、對象：

首先將研究計畫書送交中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會 (Institutional Review Board)，經審查通過後才進行實驗。試驗前必須先向受試者或家屬詳細說明研究目的和試驗流程，經其同意並簽署同意書後得開始進入試驗。

本實驗之對象為自發性蜘蛛膜下腔出血患者，其 Hunt & Hess Grade 介於第二級到第四級，且臨床上出現中樞熱(4-7)。根據患者或家屬意願隨機分為：實驗組，除了接受現代醫學正規治療（早期腦血管瘤夾除手術及腦室外引流手術）外並接受中醫藥治療；對照組，僅接受現代醫學正規治療外，每組 16 人。

二、中醫藥治療：

中醫藥治療自正規手術後第二天開始進食後開始服用。治療原則以每日服用黃耆（三錢）、天麻（三錢）、石菖蒲（二錢）、地龍（三錢）為主方，配合臨辨證論治原理如下：發熱加牡丹皮（三錢）、銀花（五錢）、黃芩（三錢）；便秘加火麻仁（三錢）、枳實（三錢）或另加酒大黃（一錢），由中藥局煎煮成 300 cc 分成三瓶，每日早、中、晚各服用一瓶。

三、細胞激素 (cytokine) 的測量：

手術後第一天及第五天從患者腦室外引流管各抽取 3.0 ml 腦脊髓液作為樣本。每次收集之樣本需先於 4°C 以 2000 xg 離心 20 分鐘後，取上清液貯存於 -80°C 冰箱待分析。

測定 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的濃度時是將 ELISA kit (Bender MedSystems, Inc., USA) 放入不同濃度的懸浮液中做為蛋白質標示後使用 colorimetric method (optical density)，經 ELISA reader (Dynex MRX, Virginia, USA) 來決定 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 濃度。

S100 的相對濃度是以三明治抗體免疫分析法(sandwich ELISA) 測定：首先以 5ug / well 專一性的 primary Ab 吸附到 ELISA 塑膠於 4°C 靜置 12-16 Hr，Wash Ab 後加入高濃度的非專一性蛋白 Blocking buffer (Bovine serum albumin) 填充。接著加入樣本各 50ul 作為 Ag (1X and 10X 稀釋分別二重複)於室溫培養 1 小時再用 PBST 洗淨沒有接合到 primary Ab 的 Ag，接著加入有 HRP 標定的 secondary Ab 在室溫培養 2h，再 wash 掉多餘的 secondary Ab。最後在每個 well 加入過量的受質，留下的 secondary Ab 會因為酵素受質加入而呈色，以 ELISA reader (450nm) 測定其吸光值，通常我們用濃度 2 N 的 H₂SO₄ 來終止反應。

四、療效評估指標：

術後第一天開始每兩小時紀錄一次體溫(Body temperature，BT)

及腦壓 (intracranial pressure, ICP), 連續五天。中醫藥的療效指標是根據每日的平均體溫和平均腦壓, 以及平均體溫和平均腦壓變異度 (variation)。體溫變異度 = 「每日最高體溫 (daily highest BT) - 平均每日體溫 (averaged daily body temperature)」²; 腦壓變異度 = 「每日最高腦壓 (daily highest ICP) - 平均每日腦壓 (averaged daily ICP)」²。另外, 紀錄住院時、出院時之昏迷指數 GCS 及出院三個月後之預後指數 GOS 以及加護病房和總住院的天數。

五、統計分析

資料是以平均值±標準差表示。以 Wilcoxon signed rank, t-test 以及 repeated ANOVA 來檢定兩組之間及組內的差異。以 Spearman Correlation Coefficients 來檢定 Cytokine IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 S100 濃度變化與體溫和腦壓之相關性。本研究定義 $p < 0.05$ 為有意義差。

第五章 結果

一、基本資料：

自 2007 年一月開始至同年十二月為止，共有 53 位自發性蜘蛛膜下腔出血患者住進中國醫藥大學附設醫院神經外科病房，合乎納入試驗標準的有 32 位，根據患者或家屬意願隨機分成實驗組和對照組，每組各 16 位。所有受試者基本資料如（表一），兩組受試者的年齡、性別、住院時之 GCS 和 Hunt & Hess Grade 均統計之並無有意義差異。

二、中醫藥對自發性蜘蛛膜下腔出血患者體溫及腦壓之效用

實驗組和對照組兩組之間的每日平均體溫和每日體溫變異度相似，但無顯著差異（圖一；表二、三）；實驗組和對照組兩組之間的每日平均腦壓和每日腦壓變異度也相似但無顯著差異（圖二；表四、五）。

三、中醫藥對自發性蜘蛛膜下腔出血患者 cytokine IL-1 β 、IL-6、TNF- α 變化之影響

治療組第一天和第五天 IL-1 β 濃度變化與體溫變化的關係呈現正相關的趨勢。第一天和第五天之 IL-1 β 濃度的差異與第一天、第四天、第五天之體溫達到統計顯著性差異（ $p < 0.05$ ；圖三；表六），但對照組第一天和第五天之 IL-1 β 濃度變化與體溫的關係呈現無相關及第一

天和第五天之 IL-1 β 濃度的差異也與體溫無統計顯著差異 ($P > 0.05$; 圖四 ; 表七)。

治療組和對照組兩組的第一天和第五天之 IL-6 濃度變化與體溫的關係呈現無相關及第一天和第五天之 IL-6 濃度的差異也與體溫無統計顯著差異 ($P > 0.05$; 圖五、六 ; 表八、九)。

治療組和對照組兩組的第一天和第五天之 TNF- α 濃度變化與體溫的關係呈現無相關及第一天和第五天之 TNF- α 濃度的差異也與體溫無統計顯著差異 ($P > 0.05$; 圖七、八 ; 表十、十一)。

四、中醫藥治療對自發性蛛膜下腔出血患者 cytokine S100 變化之影響

治療組和對照組兩組的第一天和第五天之 S100 濃度變化與體溫的關係呈現無相關及第一天和第五天之 S100 濃度的差異也與體溫無統計顯著差異 ($P > 0.05$; 圖九、十 ; 表十二、十三)。

治療組和對照組兩組的第一天和第五天之 S100 濃度變化與腦壓的關係呈現無相關。第一天和第五天之 S100 濃度的變化也與體溫無統計上的顯著差異 ($P > 0.05$; 圖十一、十二 ; 表十四、十五)。

自發性蛛膜下腔出血患者 GOS 小於等於 3 分的 S100 的濃度與腦壓正相關，第一天至第三天之 S100 濃度的差異無統計顯著差異，但

於第四天、第五天之腦壓達到統計顯著性差異 ($p < 0.05$ ；圖十三；表十六)；自發性蛛膜下腔出血患者 GOS 大於等於 4 分的 S100 的濃度與腦壓則無相關性 ($p > 0.05$ ；圖十四；表十七)。

五、中醫藥對自發性蛛膜下腔出血患者之臨床療效

治療組在加護病房住院時間為 12.07 ± 4.35 天比對照組的 26.88 ± 17.08 天短 ($p < 0.01$ ；表一)；治療組的總住院天數為 29.15 ± 21.52 天也比對照組的 54 ± 28.48 天短 ($P < 0.05$ ；表一)。

出院時治療組的平均 GCS 指數為 12.31 ± 3.46 與對照組的 12.31 ± 3.88 相似沒有顯著差異 ($P > 0.05$ ；表一)。發病三個月後的 GOS 治療為 3.44 ± 1.75 與對照組的 3.94 ± 1.53 亦也顯著差異 ($P > 0.05$ ；表一)；另外，治療組 GOS 大於等於 4 分有十一位 (68.8%) 也與對照組的八位 (50%) 無顯著差異 ($P > 0.05$)，死亡率治療組一位 (6.25%) 也與對照組的三位 (18.8%) 相似沒有統計意義 ($P > 0.05$)。

第六章 討論

我們研究的結果顯示現代醫學正規治療附加中醫藥輔助治療對於自發性蛛膜下腔出血患者的體溫和每日平均體溫變異度，以及腦壓和每日平均腦壓變異度現代醫學正規治療相似沒有統計的意義差。從本研究結果中也顯示中醫藥治療組的術後第一天和術後第五天的 cytokine IL-1 β 濃度變化與體溫變化呈現相關，而且術後第一天和第五天 cytokine IL-1 β 濃度差與術後第一天、第四天和第五天體溫變化呈現有統計意義的相關性。對照組沒有中醫藥治療，則沒有呈現上述同樣的結果。如此，本研究的結果說明中醫藥可經由降低腦脊髓液 IL-1 β 降低自發性蛛膜下腔出血患者的發炎反應，進而影響體溫。

本研究結果顯示中醫藥治療組的加護病房及住院總天數都比對照組無中醫方藥輔助治療時間短，說明中醫藥輔助治療有助於自發性蛛膜下腔出血患者的病情恢復。發病三個月後的 GOS 分數治療組和對照組相似，無統計上的意義。中醫藥治療組 GOS 分數大於等於 4 分的有十一位（68.8%），而對照組有八位（50%）；死亡率分別為治療組一位（6.25%），對照組三位（18.8%）。因此，推測本研究若增加受試者人數或延長觀察時間，或許可以顯現出兩組之間的顯著差異。

嚴重的蛛膜下腔出血患者常合併發燒，進而誘發血管收縮而影響病情（10）；腦內星狀細胞活化作用(astrocytic activation)在腦部受傷

時會立即發生(29,30)，Ca²⁺-binding S100B 蛋白質會調節鈣離子的匯入，進而影響星狀細胞的增生；S100B 則會釋入腦部週邊組織液，並進入腦脊髓液中，再經由蜘蛛膜絨毛吸收進入血液之中，而可以被檢測出(31)。量化的 S100B 濃度常常被拿來當成診斷蜘蛛膜下腔出血、腦中風及嚴重腦創傷之腦部損傷的工具(31-33)，因為 S100B 濃度與腦損傷的程度與預後有其顯著的相關(34)。我們的研究結果顯示 S100 濃度與自發性蜘蛛膜下腔出血患者的體溫和腦壓沒有呈現相關，但我們發現對照組三個月後 GOS 小於等於 3 分的患者 S100 濃度與腦壓呈現相關，而 GOS 大於等於 4 分的沒有呈現相關，如此我們假設中醫藥治療有利於抑制自發性蜘蛛膜下腔出血患者 S100 濃度的升高，間接的有利於病情發展。這個假設需要進一步研究。

傳統西醫對於腦部受創的治療著重於腦部減壓、腦腫的治療及再出血的預防；近十年來腦氧監測及微相分析(microdialysis)(35-38)將腦傷的治療推進到分子生物的領域，也造就出不錯的治療效果；然而，其治療原則仍然侷限於早期偵測，並無有效的藥物可以將 proinflammatory cytokine 清除。我們過去的研究顯示中藥如天麻和其成分 vanillyl alcohol、鉤藤等可以抑制氧化自由基的產生(39-41)。本研究以黃耆、天麻、石菖蒲、地龍為主要藥物，若發熱佐牡丹皮、銀花、黃芩，便秘則佐以火麻仁、枳實或加酒大黃。黃耆(astragalus

membranceus) 為本草備要將黃耆列為第一位中藥，有補中益元氣的功用 (42-43)。黃耆為補還五湯中之第一位藥，先前我們的研究已知補陽還五湯可以減少缺血一再灌流損傷腦梗塞大鼠的腦梗塞面積和神經缺損，並能調節一氧化氮 (nitric oxide) 而來 (44)。有研究發現黃耆成分 *astragaloside IV* 有抗氧化性質 (45)，黃耆 isoflavonoids 具有保護神經細胞的作用 (46)。天麻 (*Gastrodia elata*) 又名定風草、刺箭，為蘭科植物，有抗癲癇、抗發炎、神經保護和抑制 IL-1 β 及 TNF- α 的產生作用 (47-49)。石菖蒲 *Acorus gramineus* Soland. 味辛，性溫。有芳香開竅，祛痰逐濁作用 (42-43)。地龍味鹹，性寒。有清熱，鎮驚，定喘，祛風，活絡作用 (42-43)。牡丹皮的丹皮酚可以減少缺血一再灌流腦梗塞大鼠的梗塞面積和神經缺損以及抑制氧化自由基的產生和抗發炎作用 (50)。銀花、黃芩則有清熱涼血，活血化瘀，清退虛熱的功效。火麻仁、枳實及酒大黃則主治胸、痰癰，痞滿脹痛，嘔逆咳嗽，食積，大便秘結等作用 (42-43)。

本研究所不足的地方包括：1) 由於中醫藥輔助治療需得到病患或家屬同意，無法採用隨機分為治療組和對照組；2) 由於自發性蛛膜下腔出血患者而且合乎研究納入條件之樣本數不多，因此本研究僅完成 32 位研究，每組 16 位；3) 本研究根據患者病情部分採用中醫辨證論治，而沒有固定方劑。今後更進一步研究將採用雙盲的隨機、增加樣本數，固

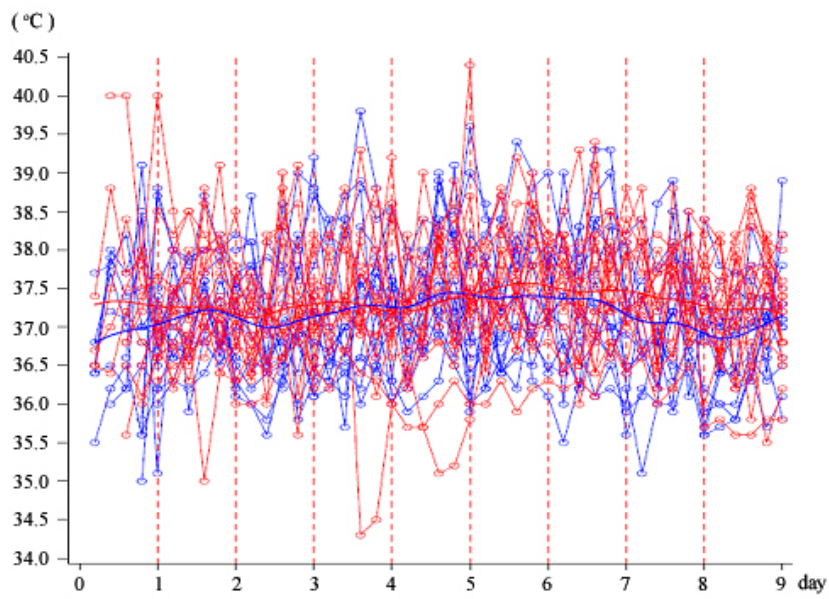
定中醫方劑或藥物，使研究趨於 good clinical practice (GCP) 的原則。



第七章 結論

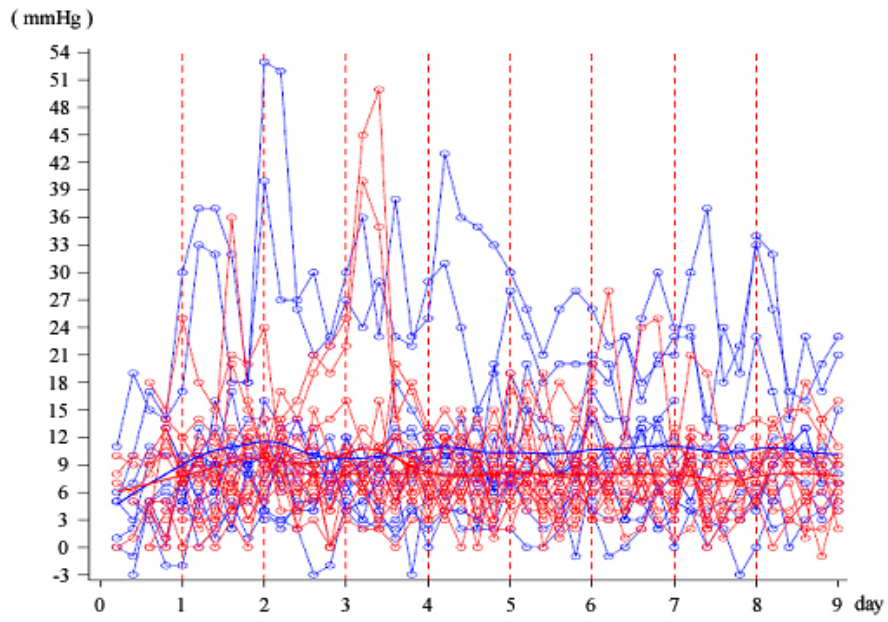
自發性蜘蛛膜下腔出血患者除了現代醫學正規治療外，以中醫藥輔助治療減少了加護病房和總住院天數，同時也減少腦脊髓液 IL-1 β 濃度，而 IL-1 β 濃度與體溫變化呈現相關，如此，推論中醫方藥輔助治療有利自發性蜘蛛膜下腔出血患者病情的發展。至於中醫藥輔助治療與 S100 濃度和腦壓之相關關係有必要進一步的研究。





圖一、中醫方藥對自發性蛛膜下腔出血患者體溫之效用。治療組（藍色）用中醫方藥治療和對照組（紅色）無中醫治療，兩者之間體溫變化趨勢相似沒有顯著差異。





圖二、中醫方藥對自發性蛛膜下腔出血患者腦壓之效用。治療組（藍色）用中醫方藥治療和對照組（紅色）無中醫治療，兩者之間腦壓變化趨勢相似沒有顯著差異。



表一、32 位自發性蛛膜下腔出血患者之基本資料

	治療組		對照組		p-value
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	
年齡 (歲)	16	55.13±12.92	16	59.94±12.88	0.4172
入院時之 GCS 分數	16	9.56±4.76	16	8.5±4.41	0.4359
入院時之 H&H 分數	16	2.88±1.2	16	3.25±1.18	0.3815
入院時之 SAH 分數	16	2.13±0.89	16	2.56±0.89	0.266
出院時之 GCS 分數	16	12.31±3.46	16	12.31±3.88	0.7316
加護病房住院天數	15	12.07±4.35	16	26.88±17.08	0.0059
總住院天數	13	29.15±21.52	16	54±28.48	0.0132
三個月後之 GOS 分數	16	3.44±1.75	16	3.94±1.53	0.4073

Mean=mean ; SD=standard deviation ; n=病人數 ; 治療組：中醫方藥治療；對照組：無中醫方藥治療；GCS=glasgow coma score；H&H=Hunt & Hess；SAH=subarachnoid hemorrhage；GOS=glasgow outcome score。



表二、中醫方藥對自發性蛛膜下腔出血患者體溫之效用

	對照組	治療組	p-value ¹	p-vale ²
Day 1	36.88±0.54	37.13±0.77	0.5259	0.3098
Day 2	37.19±0.46	37.26±0.54	0.6406	0.6864
Day 3	37.06±0.59	37.17±0.40	0.3726	0.5132
Day 4	37.25±0.64	37.31±0.56	0.4029	0.7788
Day 5	37.36±0.54	37.31±0.69	0.8516	0.8302

Mean ± SD ; p-value¹ : Wilcoxon signed rank test ; p-value² : t-test ; Repeated ANOVA : the p-value of Day effect is 0.0253 and Treatment effect is 0.5615 。本表及以下各表，Day 1：術後第一天；Day 2：術後第二天；Day 3：術後第三天；Day 4：術後第三天；Day 4：術後第四天；Day 5：術後第五天。



表三、中醫方藥對自發性蛛膜下腔出血患者每日平均體溫變異度之效用

	對照組	治療組	p-value ¹	p-vale ²
Day 1	0.18±0.23	0.23±0.46	0.7936	0.6787
Day 2	0.13±0.19	0.21±0.42	0.7650	0.5026
Day 3	0.09±0.10	0.13±0.18	0.7793	0.4214
Day 4	0.12±0.14	0.12±0.17	0.4908	0.9555
Day 5	0.15±0.22	0.24±0.42	0.3925	0.4445

Mean ± SD ; p-value¹ : Wilcoxon signed rank test ; p-value² : t-test ; Repeated ANOVA :
the p-value of Day effect is 0.4896 and Treatment effect is 0.3753



表四、中醫方藥對自發性蛛膜下腔出血患者腦壓之效用

	對照組	治療組	p-value ¹	p-value ²
Day 1	6.89±4.23	7.06±4.52	0.8663	0.9144
Day 2	11.00±8.62	9.16±4.40	0.6810	0.4556
Day 3	10.26±7.61	9.18±4.36	0.6808	0.6235
Day 4	10.10±7.23	9.78±6.03	0.6948	0.8911
Day 5	10.71±8.05	7.93±2.66	0.2989	0.2048

Mean ± SD ; p-value¹ : Wilcoxon signed rank test ; p-value² : t-test ; Repeated ANOVA : the p-value of Day effect is 0.0004 and Treatment effect is 0.5453



表五、中醫方藥對自發性蛛膜下腔出血患者每日平均腦壓變異度之效用

	對照組	治療組	p-value ¹	p-value ²
Day 1	25.25±47.91	16.44±18.81	0.6950	0.5017
Day 2	5.91±10.55	7.24±15.14	0.6276	0.7764
Day 3	2.17±2.23	4.24±5.86	0.5508	0.2034
Day 4	1.70±3.75	13.06±22.22	0.0378	0.0610
Day 5	4.17±9.79	5.96±9.07	0.1465	0.5941

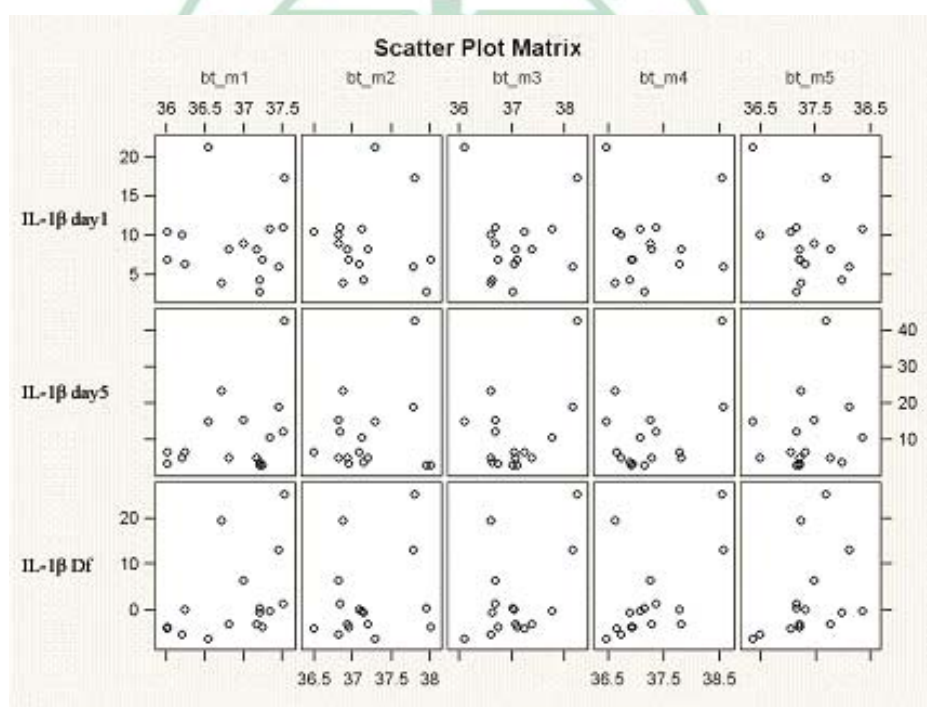
Mean ± SD ; p-value¹ : Wilcoxon signed rank test ; p-value² : t-test ; Repeated ANOVA : the p-value of Day effect is 0.0002 and Treatment effect is 0.7335



表六、治療組的 IL-1 β 濃度變化與體溫的關係

		BT1	BT2	BT3	BT4	BT5
IL-1 β day1	SCC	0.06632	-0.23564	0.06917	-0.02502	-0.25259
	p-value	0.8072	0.3796	0.7991	0.9267	0.3453
IL-1 β day5	SCC	0.25203	-0.18907	0.09004	0.19779	0.24000
	p-value	0.3464	0.4831	0.7402	0.4628	0.3706
IL-1 β Df	SCC	0.59396	0.12077	0.28698	0.56659	0.56278
	p-value	0.0153	0.6559	0.2812	0.0221	0.0232

治療組：自發性蛛絲膜下腔出血患者用中醫方藥治療；IL-1 β day 1：術後第一天的 IL-1 β 濃度；IL-1 β day 5：術後第五天的 IL-1 β 濃度；IL-1 β Df：術後第一天和第五天的 IL-1 β 濃度差；BT1：術後第一天的體溫；BT2：術後第二天的體溫；BT3：術後第三天的體溫；BT4：術後第四天的體溫；BT5：術後第五天的體溫；SCC：Spearman Correlation Coefficients。

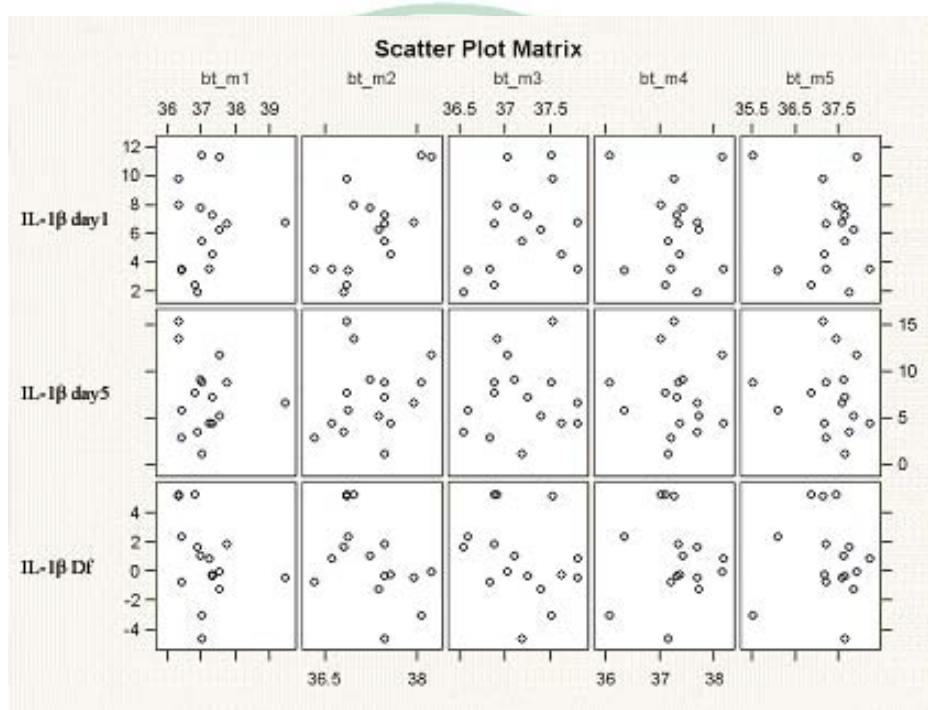


圖三、治療組的 IL-1 β 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。IL-1 β 濃度變化與體溫呈現相關。

表七、對照組的 IL-1 β 濃度變化與體溫的關係

		BT1	BT2	BT3	BT4	BT5
IL-1 β day1	SCC	0.15436	0.60280	0.39249	-0.07064	-0.02651
	p-value	0.5681	0.0135	0.1327	0.7949	0.9224
IL-1 β day5	SCC	-0.13368	0.28740	0.07879	-0.16483	-0.24300
	p-value	0.6216	0.2804	0.7718	0.5418	0.3645
IL-1 β Df	SCC	-0.48266	-0.41090	-0.38263	-0.13824	-0.25460
	p-value	0.0583	0.1139	0.1435	0.6097	0.3413

對照組：自發性蛛膜下腔出血患者沒有中醫方藥治療；SCC：Spearman Correlation Coefficients。

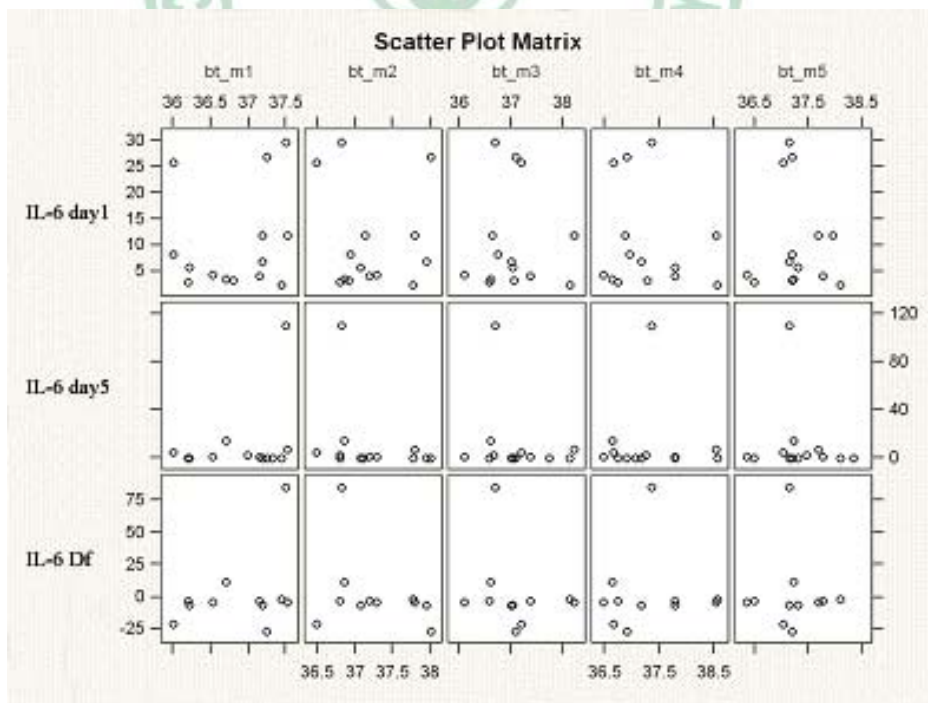


圖四、對照組的 IL-1 β 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。IL-1 β 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表八、治療組的 IL-6 濃度變化與體溫的關係

		BT1	BT2	BT3	BT4	BT5
IL-6 day1	SCC	0.23264	0.07261	0.09461	-0.07701	-0.15708
	p-value	0.4235	0.8052	0.7477	0.7936	0.5918
	n	14	14	14	14	14
IL-6 day5	SCC	0.26135	-0.25069	0.00550	-0.07703	0.00413
	p-value	0.3884	0.4087	0.9858	0.8025	0.9893
	n	13	13	13	13	13
IL-6 Df	SCC	0.22727	-0.39091	-0.27273	0.10909	0.15490
	p-value	0.5015	0.2345	0.4171	0.7495	0.6493
	n	11	11	11	11	11

治療組：自發性蜘蛛膜下腔出血患者用中醫方藥治療；IL-6 day 1：術後第一天的 IL-6 濃度；IL-6 day 5：術後第五天的 IL-6 濃度；IL-6 Df：術後第一天和第五天的 IL-6 濃度差；BT1：術後第一天的體溫；BT2：術後第二天的體溫；BT3：術後第三天的體溫；BT4：術後第四天的體溫；BT5：術後第五天的體溫；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

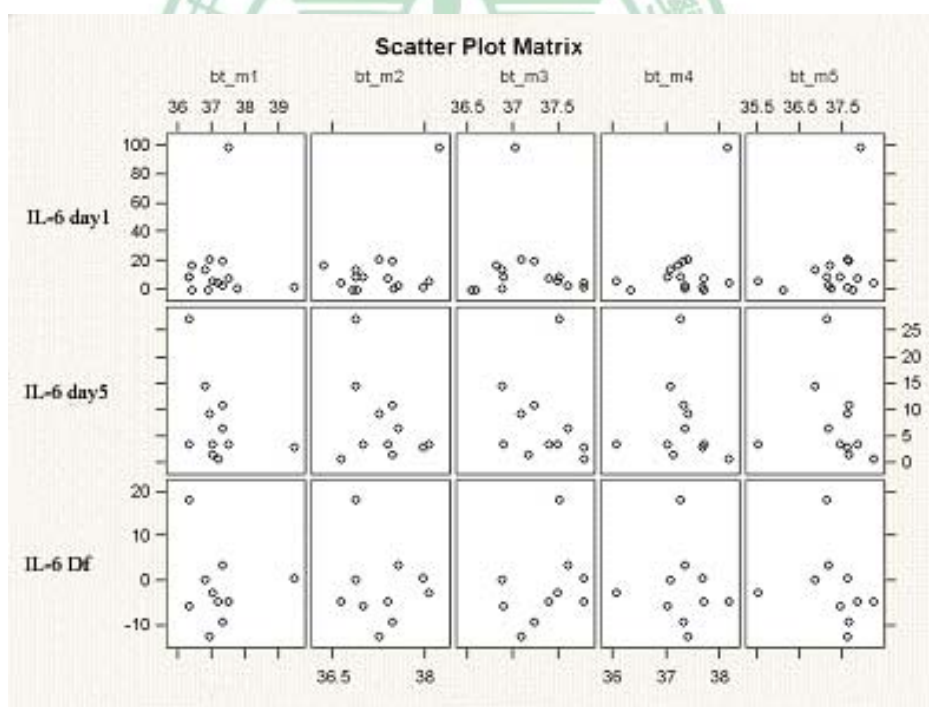


圖五、治療組的 IL-6 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。IL-1 β 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表九、對照組的 IL-6 濃度變化與體溫的關係

		BT1	BT2	BT3	BT4	BT5
IL-6 day1	SCC	-0.12545	0.07507	0.06077	-0.00357	0.18929
	p-value	0.6560	0.7903	0.8297	0.9899	0.4993
	n	15	15	15	15	15
IL-6 day5	SCC	-0.37529	-0.24658	-0.38269	-0.21818	-0.43280
	p-value	0.2554	0.4648	0.2454	0.5192	0.1836
	n	11	11	11	11	11
IL-6 Df	SCC	0.00610	0.04863	0.52280	-0.10303	-0.53939
	p-value	0.9867	0.8939	0.1210	0.7770	0.1076
	n	10	10	10	10	10

對照組：自發性蛛膜下腔出血患者沒有中醫方藥治療；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

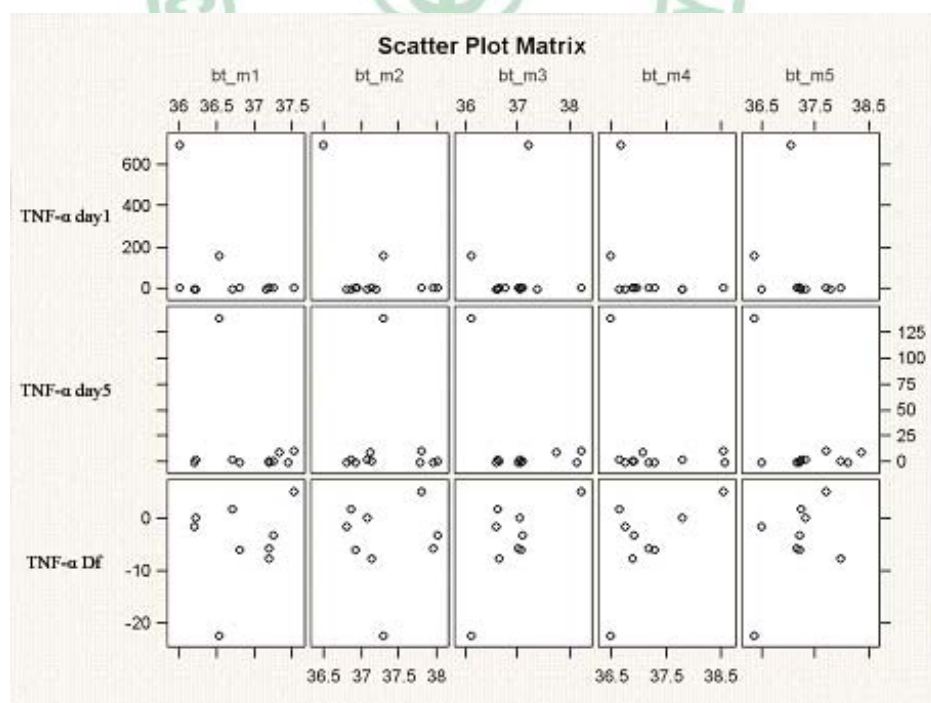


圖六、對照組的 IL-6 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。IL-6 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表十、治療組的 TNF- α 濃度變化與體溫的關係

		BT1	BT2	BT3	BT4	BT5
TNF- α day1	SCC	-0.08772	0.06993	0.09790	-0.18182	-0.19015
	p-value	0.7863	0.8290	0.7621	0.5717	0.5539
	n	12	12	12	12	12
TNF- α day5	SCC	0.02055	0.05923	-0.10934	-0.35991	0.06164
	p-value	0.9522	0.8627	0.7490	0.2769	0.8571
	n	11	11	11	11	11
TNF- α Df	SCC	0.08368	-0.16667	0.40000	0.41667	0.38494
	p-value	0.8305	0.6682	0.2861	0.2646	0.3063
	n	9	9	9	9	9

治療組：自發性蛛膜下腔出血患者用中醫方藥治療；TNF- α day 1：術後第一天的 TNF- α 濃度；TNF- α day 5：術後第五天的 TNF- α 濃度；TNF- α Df：術後第一天和第五天的 TNF- α 濃度差；BT1：術後第一天的體溫；BT2：術後第二天的體溫；BT3：術後第三天的體溫；BT4：術後第四天的體溫；BT5：術後第五天的體溫；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

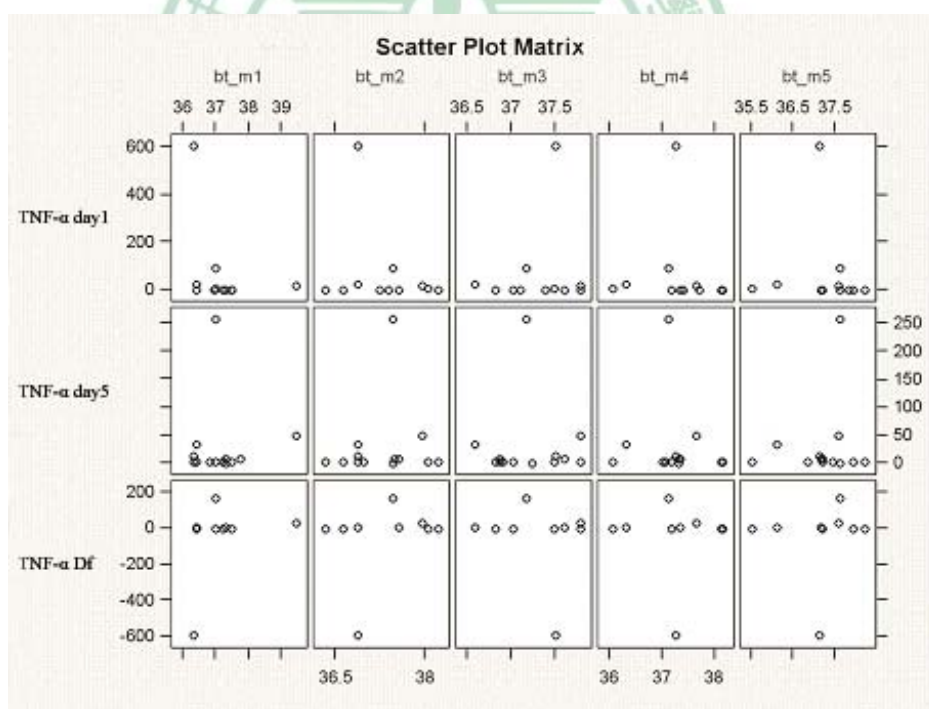


圖七、治療組的 TNF- α 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。TNF- α 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表十一、對照組的 TNF- α 濃度變化與體溫的關係

		BT1	BT2	BT3	BT4	BT5
TNF- α day1	SCC	-0.30207	0.13636	-0.08200	-0.56364	-0.48182
	p-value	0.3666	0.6893	0.8106	0.0710	0.1334
	n	11	11	11	11	11
TNF- α day5	SCC	0.08287	0.16254	-0.08803	0.01099	-0.11554
	p-value	0.7878	0.5957	0.7749	0.9716	0.7070
	n	13	13	13	13	13
TNF- α Df	SCC	0.35295	0.00000	0.05858	0.00000	0.30000
	p-value	0.3515	1.0000	0.8810	1.0000	0.4328
	n	9	9	9	9	9

對照組：自發性蛛膜下腔出血患者沒有中醫方藥治療；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

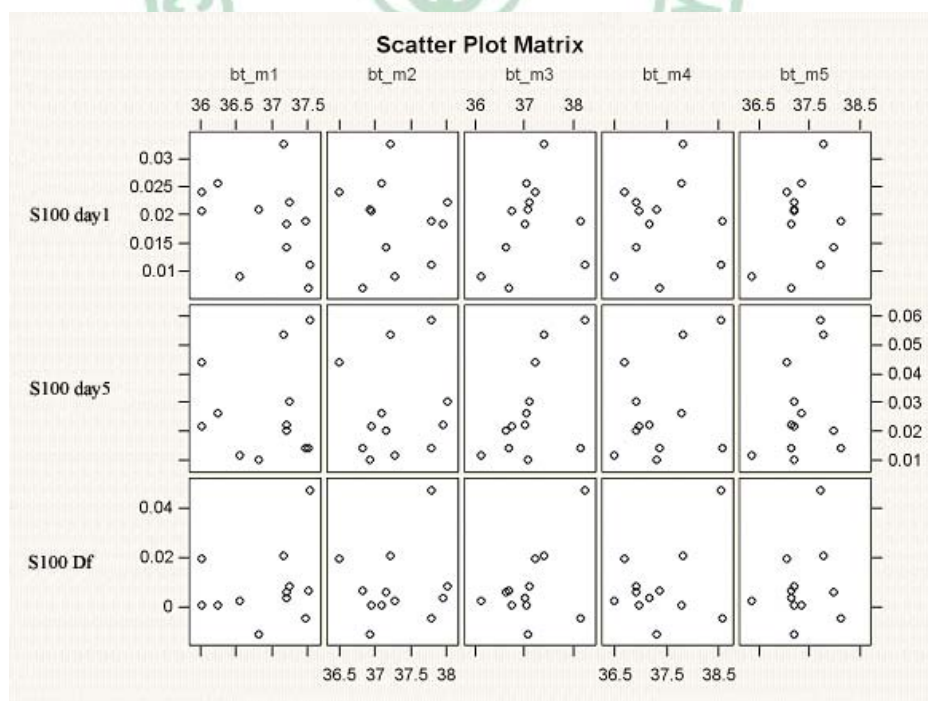


圖八、對照組的 TNF- α 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。TNF- α 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表十二、治療組的 S100 濃度變化與體溫的關係

		BT1	BT2	BT3	BT4	BT5
S100 day1	SCC	-0.51228	-0.11888	0.45455	0.11189	0.21870
	p-value	0.0886	0.7129	0.1377	0.7292	0.4947
	n	12	12	12	12	12
S100 day5	SCC	0.05614	0.27972	0.61538	0.21678	0.21870
	p-value	0.8624	0.3786	0.0332	0.4986	0.4947
	n	12	12	12	12	12
S100 Df	SCC	0.31228	0.16783	0.31469	-0.03497	-0.04233
	p-value	0.3230	0.6021	0.3191	0.9141	0.8961
	n	12	12	12	12	12

治療組：自發性蛛膜下腔出血患者用中醫方藥治療；S100 day 1：術後第一天的 S100 濃度；S100 day 5：術後第五天的 S100 濃度；S100 Df：術後第一天和第五天的 S100 濃度差；BT1：術後第一天的體溫；BT1：術後第一天的體溫；BT2：術後第二天的體溫；BT3：術後第三天的體溫；BT4：術後第四天的體溫；BT5：術後第五天的體溫；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

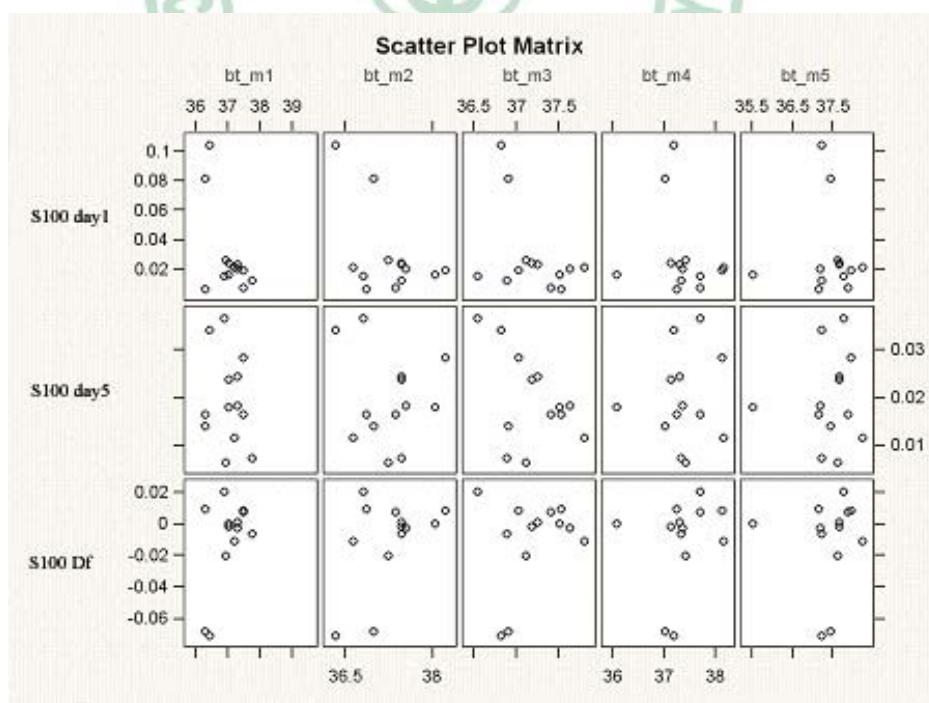


圖九、治療組的 S100 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表十三、對照組的 S100 濃度變化與體溫的關係

		BT1	BT2	BT3	BT4	BT5
S100 day1	SCC	-0.34807	-0.25034	-0.24725	-0.29121	0.03576
	p-value	0.2438	0.4094	0.4154	0.3344	0.9077
	n	13	13	13	13	13
S100 day5	SCC	-0.11050	0.00825	-0.31868	-0.07692	0.06878
	p-value	0.7193	0.9787	0.2886	0.8028	0.8233
	n	13	13	13	13	13
S100 Df	SCC	0.17956	0.26410	0.11538	0.26374	0.19257
	p-value	0.5572	0.3833	0.7074	0.3839	0.5285
	n	13	13	13	13	13

對照組：自發性蛛膜下腔出血患者沒有用中醫方藥治療；S100 day 1：術後第一天的 S100 濃度；S100 day 5：術後第五天的 S100 濃度；S100 Df：術後第一天和第五天的 S100 濃度差；BT1：術後第一天的體溫；BT1：術後第一天的體溫；BT2：術後第二天的體溫；BT3：術後第三天的體溫；BT4：術後第四天的體溫；BT5：術後第五天的體溫；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

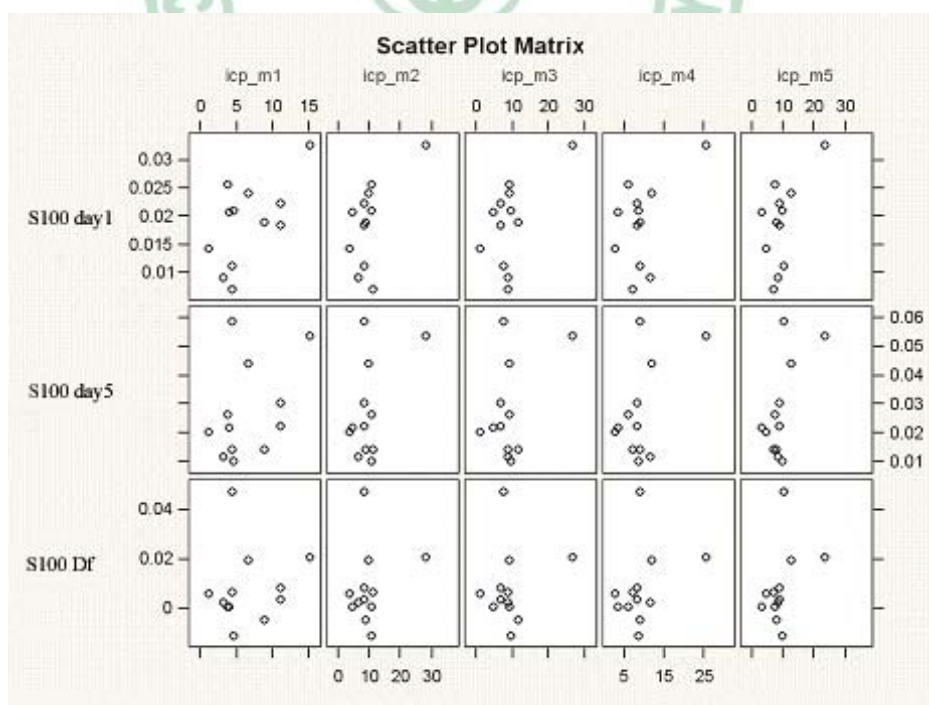


圖十、對照組的 S100 濃度變化與體溫 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表十四、治療組的 S100 濃度變化與腦壓的關係

		ICP1	ICP2	ICP3	ICP4	ICP5
S100 day1	SCC	0.44834	0.41977	0.43860	0.21016	0.40631
	p-value	0.1438	0.1743	0.1538	0.5121	0.1900
	n	12	12	12	12	12
S100 day5	SCC	0.35727	0.10230	-0.01053	0.30123	0.51138
	p-value	0.2542	0.7517	0.9741	0.3414	0.0893
	n	12	12	12	12	12
S100 Df	SCC	0.26270	0.07055	-0.11930	0.38179	0.49387
	p-value	0.4094	0.8275	0.7119	0.2207	0.1027
	n	12	12	12	12	12

治療組：自發性蛛膜下腔出血患者用中醫方藥治療；S100 day 1：術後第一天的 S100 濃度；S100 day 5：術後第五天的 S100 濃度；S100 Df：術後第一天和第五天的 S100 濃度差；ICP1：術後第一天的腦壓；ICP2：術後第二天的腦壓；ICP3：術後第三天的腦壓；ICP4：術後第四天的腦壓；ICP5：術後第五天的腦壓；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

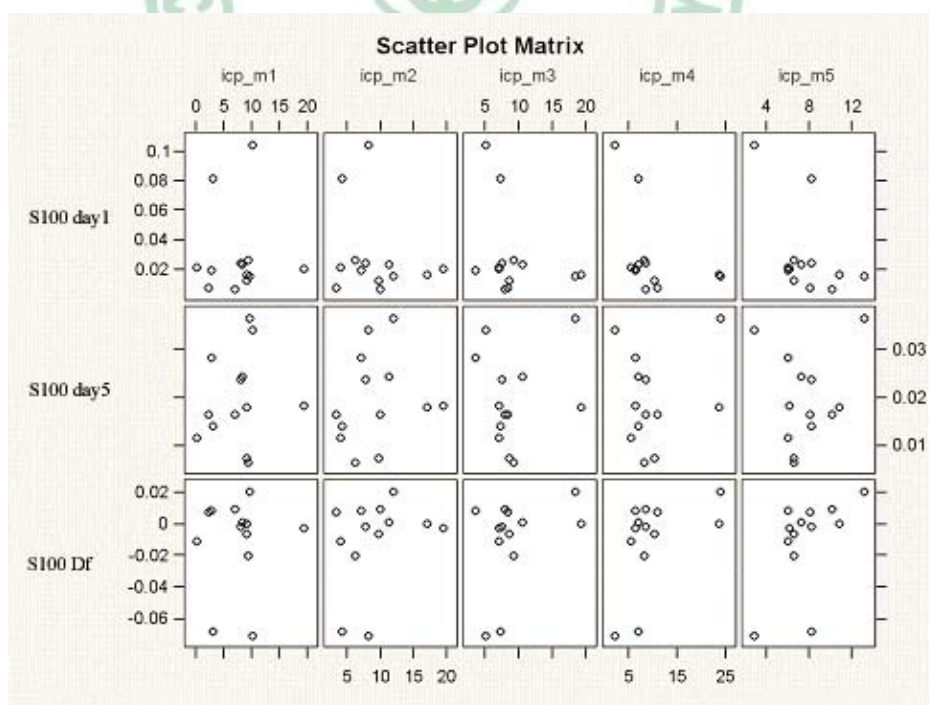


圖十一、治療組的 S100 濃度變化與腦壓 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表十五、對照組的 S100 濃度變化與腦壓的關係

		ICP1	ICP2	ICP3	ICP4	ICP5
S100 day1	SCC	0.20908	-0.21978	-0.33288	-0.59890	-0.40276
	p-value	0.4930	0.4706	0.2664	0.0306	0.1724
	n	13	13	13	13	13
S100 day5	SCC	0.31087	0.46154	-0.12380	-0.05495	0.06069
	p-value	0.3012	0.1124	0.6870	0.8585	0.8439
	n	13	13	13	13	13
S100 Df	SCC	-0.18432	0.31868	0.33563	0.53846	0.52414
	p-value	0.5466	0.2886	0.2622	0.0576	0.0660
	n	13	13	13	13	13

對照組：自發性蛛絲膜下腔出血患者沒有用中醫方藥治療；S100 day 1：術後第一天的 S100 濃度；S100 day 5：術後第五天的 S100 濃度；S100 Df：術後第一天和第五天的 S100 濃度差；ICP1：術後第一天的腦壓；ICP2：術後第二天的腦壓；ICP3：術後第三天的腦壓；ICP4：術後第四天的腦壓；ICP5：術後第五天的腦壓；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

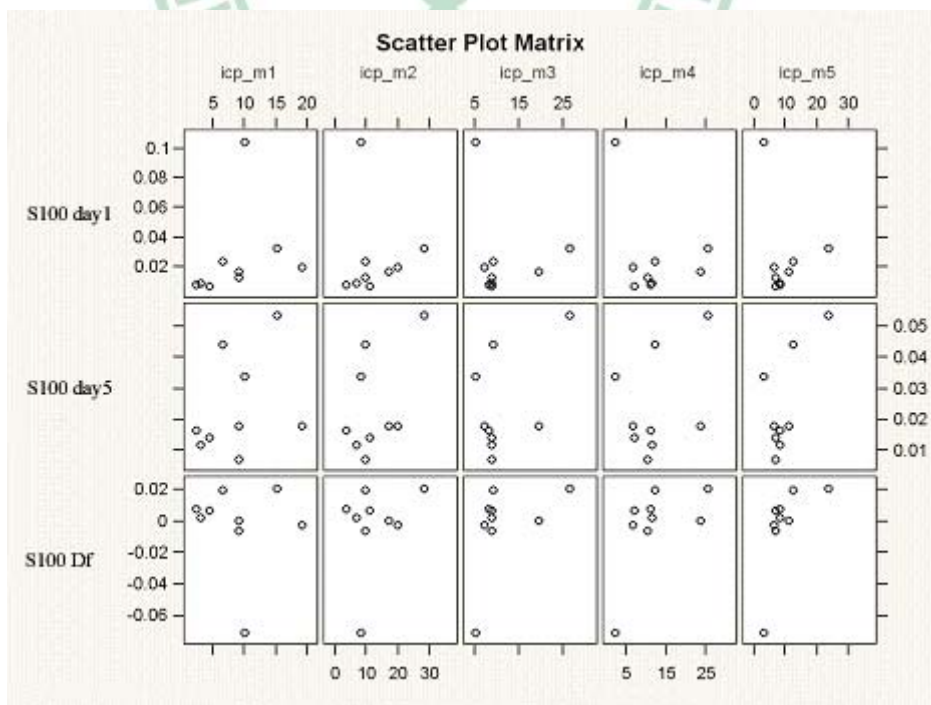


圖十二、對照組的 S100 濃度變化與腦壓 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與體溫呈現沒有相關。

表十六、自發性蛛絲膜下腔出血 GOS 小於等於 3 分者患者之 S100 濃度變化與腦壓的關係

		ICP1	ICP2	ICP3	ICP4	ICP5
S100 day1	SCC	0.74478	0.34310	0.05085	0.06667	0.05000
	p-value	0.0213	0.3660	0.8966	0.8647	0.8984
	n	9	9	9	9	9
S100 day5	SCC	0.53557	0.44352	0.22037	0.26667	0.35000
	p-value	0.1373	0.2318	0.5688	0.4879	0.3558
	n	9	9	9	9	9
S100 Df	SCC	-0.31799	0.15063	0.62721	0.70000	0.83333
	p-value	0.4043	0.6989	0.0706	0.0358	0.0053
	n	9	9	9	9	9

GOS：Glasgow outcome score；S100 day：術後第一天的 S100 濃度；S100 day5：術後第五天的 S100 濃度；S100 Df：術後第一天和第五天的 S100 濃度差；ICP1：術後第一天的腦壓；ICP2：術後第二天的腦壓；ICP3：術後第三天的腦壓；ICP4：術後第四天的腦壓；ICP5：術後第五天的腦壓；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。

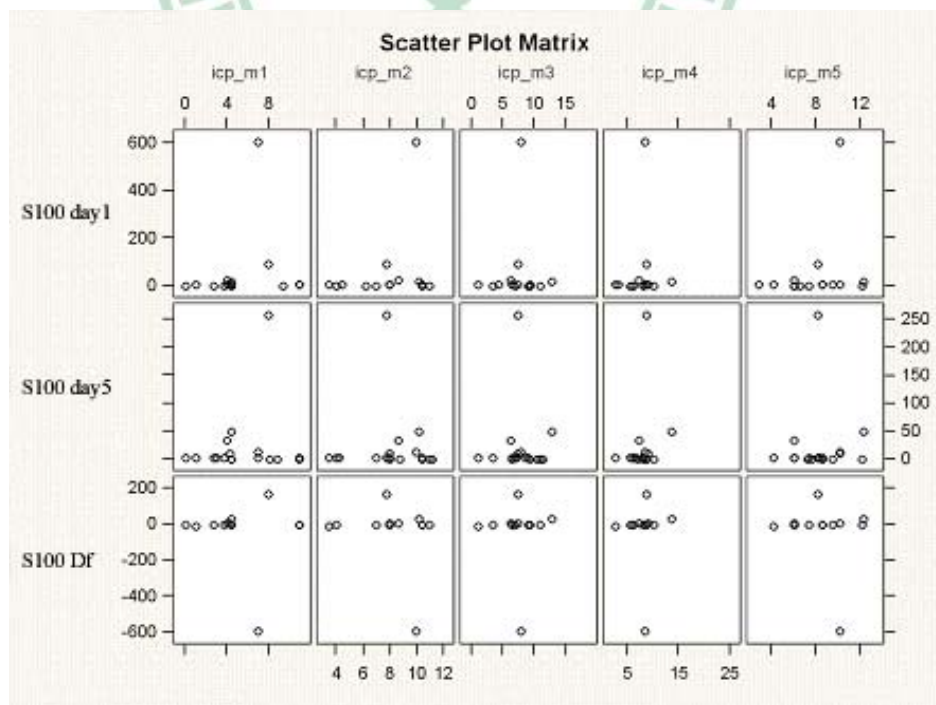


圖十三、自發性蛛絲膜下腔出血 GOS 小於等於 3 分者患者之 S100 濃度變化與腦壓 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與腦壓呈現有相關。

表十七、自發性蛛膜下腔出血 GOS 大於等於 4 分者患者之 S100 濃度變化與腦壓的關係

		ICP1	ICP2	ICP3	ICP4	ICP5
S100 day1	SCC	0.09336	0.07175	-0.15742	0.17937	0.11311
	p-value	0.7407	0.7994	0.5753	0.5224	0.6882
	n	15	15	15	15	15
S100 day5	SCC	-0.21059	-0.19581	-0.17383	0.05835	0.04621
	p-value	0.4172	0.4513	0.5046	0.8240	0.8602
	n	17	17	17	17	17
S100 Df	SCC	-0.13002	-0.09405	0.11570	0.26171	0.00000
	p-value	0.6720	0.7599	0.7066	0.3877	1.0000
	n	13	13	13	13	13

GOS：Glasgow outcome score；S100 day：術後第一天的 S100 濃度；S100 day5：術後第五天的 S100 濃度；S100 Df：術後第一天和第五天的 S100 濃度差；ICP1：術後第一天的腦壓；ICP2：術後第二天的腦壓；ICP3：術後第三天的腦壓；ICP4：術後第四天的腦壓；ICP5：術後第五天的腦壓；SCC：Spearman Correlation Coefficients；n=病人數。



圖十四、自發性蛛膜下腔出血 GOS 大等於 4 分者患者之 S100 濃度變化與腦壓 Spearman Correlation Coefficients 關係圖。S100 濃度變化與腦壓呈現沒有相關。

參考文獻

1. Circiumaru, B, Baldock, G, Cohen, J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25:668.
2. Oliveira-Filho, J, Ezzeddine, MA, Segal, AZ, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* 2001;56:1299.
3. Commichau, C, Scarneas, N, Mayer, SA. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 2003;60: 837
4. Paola G, Alberto P, et al. Oxidative stress in the human brain after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998;89:748-754.
5. Hideyuki K, Ichiro K, et al. Amelioration of vasospasm after subarachnoid hemorrhage in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase.
6. Raphael Corcoran Sneed, Hyperpyrexia associated with sustained muscle contractions: an alternative diagnosis to central fever.
7. Kiyoshi T, Myron D et al. Effect of hyperthermia on glutamate release in ischemic penumbra after middle cerebral artery occlusion in rats. *American Physiological Society* 1994,94,H1770-H1776.
8. Marik, PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000;117:855.
9. Cunha, BA. Fever in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998;14:1.
10. Kassell NF, Turner JC, Haley ECJ, et al. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: overall management results. *J Neurosurgery* 1990;73:18-36. Abstract
11. Fan L, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ, Smith DH, McIntosh TK: Experimental brain injury induces expression of interleukin-1 β mRNA in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 30:125-130, 1995.
12. Holmin S, Schalling M, Hojeborg B, Nordquist AC, Skelfruna AK, Mathiesen T: Delayed cytokine expression in rat brain following experimental contusion. *J Neurosurg* 86:493-504, 1997.
13. Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Hans V, Stahel P, Csuka E, Ammann E, Stocker R, Trentz O, Kossmann T: Production of cytokines following brain injury: Beneficial and deleterious for the damaged tissue. *Mol Psychiatry* 2:133-136, 1997.
14. 張虹，宋允章，宋華安 腦出血應激性潰瘍及中樞熱的相關因素分析。陝西醫學雜誌 2000 年 4 月第 29 卷第 4 期第 197-198

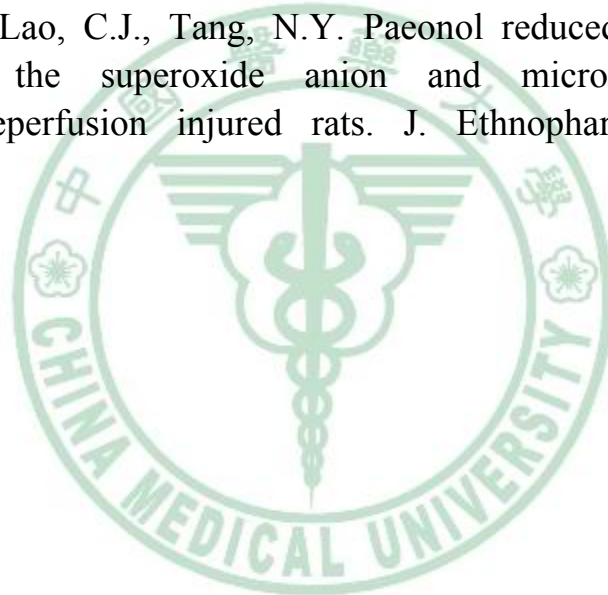
頁

15. 蒙定水陸暉梁健通腑瀉熱合劑對腦出血繼發中樞熱降溫療效的臨床研究這將中西醫結合雜誌 2002 年第 12 卷第 3 期第 144-145 頁
16. Bell MJ, Kochanek PM, Doughty LA, Carcillo JA, Adelson PD, Clark RSA, Wisniewski SR, Whalen MJ, Dekosky ST: Interleukin-6 and interleukin-10 in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in children. *J Neurotrauma* 14:451-456, 1997.
17. Csuka E, Mortanti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Joller H, Trentz O, Kossmann T: IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: Relationship to IL-6, TNF α , TGF- β 1 and blood-brain barrier junction. *J Immunol* 101:211-221, 1999.
18. Bout H, LeFeuvre RA, Horai R, Asano M, Iwakura Y, Rothwell NJ: Role of IL-1 α and IL-1 β in ischemic brain damage. *J Neurosci* 21:5528-5534, 2001.
19. Freidlander RM, Gagliardini V, Rotello RJ, Yuan J: Functional role of interleukin-1 β in IL-1 β -converting enzyme-mediated apoptosis. *J Exp Med* 184:717-724, 1996.
20. Holmin S, Mathiesen T: Intracerebral administration of interleukin-1 β and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema. *J Neurosurg* 92:108-120, 2000.
21. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA Jr: Interleukin-1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 76:2003-2011, 1985.
22. Quagliariello VJ, Wispelwey B, Long WJ Jr, Scheld WM: Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat: Characterization and comparison with tumor necrosis factor. *J Clin Invest* 87:1360-1366, 1991.
23. Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onodera H, Itoyama Y, Kogure K: Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. *Stroke* 26:676-681, 1995.
24. Giqlian D, Woodward J, Young DG, Krebs JF, Lachman LB: Interleukin-1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis

- and neovascularization. *J Neurosci* 8:2485-2490, 1998.
25. Gordon CR, Merchant RS, Marmarou A, Rice CD, Marsh JT, Young HF: Effect of murine recombinant interleukin-1 on brain oedema in the rat. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 51:268–270, 1990.
 26. De Simoni MG, De Luigi A, Gemma L, Sironi M, Manfredi A, Ghezzi P: Modulation of systemic interleukin-6 induction by central interleukin-1. *Am J Physiol* 265:R739–R742, 1993.
 27. De Simoni MG, Sironi M, De Luigi A, Manfredi A, Mantovani A, Ghezzi P: Intracerebroventricular injection of interleukin-1 induces high circulating levels of interleukin-6. *J Exp Med* 171:1773–1778, 1990.
 28. Romero LI, Kakucska I, Lechan RM, Reichlin S: Interleukin-6 (IL-6) is secreted from the brain after intracerebroventricular injection of IL-1. in rats. *Am J Physiol* 270:R518–R524, 1996. 52. Rothwell NJ: Annual review prize lecture: Cytokines—Killers in the brain? *J Physiol (Lond)* 514:3–17, 1999.
 29. Chen Y, Swanson RA. Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:137-49.
 30. Petzold A, Green AJE, Keir G, Fairley S, Kitchen N, Smith M, et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care Med* 2002;30:2750-10.
 31. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, et al. Serum S100B : a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 2003;97:2806-13.
 32. Elting J-W, Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, Van Der Naalt, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2000;181:104-10.
 33. Jonsson H, Johnsson P, Høglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Basc Anesth* 2000;14:698-701.
 34. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(8):787-91; discussion 791-2
 35. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ. Cerebral blood flow, vascular resistance, and oxygen metabolism in acute brain trauma: redefining the role of cerebral perfusion pressure? *Crit Care Med* 1995;23:1412–17.
 36. Smith SL, Andrus PK, Zhang JR, Hall ED: Direct measurement of

- hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and blood-brain barrier disruption following unilateral cortical impact head injury in the rat. *J Neurotrauma* 11:393–404, 1994.
37. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:868–78.
 38. van Santbrink H, Maas AIR, Avezaat CJJ. Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1996;38:21–31.
 39. Hsieh, C.L., Tang, N.Y., Chiang, S.Y., Hsieh, C.T., Lin, J.G., Anticonvulsive and free radical scavenging actions of two herb, *Uncaria rhynchophylla* (Miq) Jack and *Gastrodia elata* Bl., in kainic acid-treated rats. *Life Sciences* 1999;65, 2071–2082.
 40. Hsieh, C.L., Chang, C.H., Chiang, S.Y., Li, T.C., Tang, N.Y., Pon, C.Z., Hsieh, C.T., Lin, J.G. Anticonvulsive and free radical scavenging activities of vanillyl alcohol in ferric chloride-induced epileptic seizures in Sprague–Dawley rats. *Life Sciences* 2000;67, 1185–1195.
 41. Hsieh, C.L., Liao, E.T., Chiang, S.Y., Lao, C.J., Tang, N.Y., Hsieh, C.T., Lin, J.G., Effect of *Rhizoma corydalis* on focal cerebral infarct in ischemia-reperfusion injured rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 2001; 22, 1043–1148.
 42. 汪訥菴 增批本草備要 大中國圖書印行 台北市 pp. 1-2, 2000.
 43. 醫林改錯 清·王清任 力行書局有限公司 1995
 44. 謝慶良 劉德蕙 林昭庚 許昇峰 婁芝瑞 謝慶寶 唐娜櫻 補陽還五湯改善缺血一再灌流腦梗塞大鼠與一氧化氮調節之關係 台灣中醫醫學雜誌 3(2): 20-35, 2004.
 45. Luo, Y., Qin, Z., Hong, Z., Zhang, X., Ding, D., Fu, J.H., Zhang, W.D., Chen, J. Astragaloside IV protects against ischemic brain injury in a murine model of transient focal ischemia. *Neuroscience Letters* 363: 218-223, 2004.
 46. Yu, D., Duan, Y., Bao, Y., Wei, C., An, L. Isoflavonoids from *astragalus mongholicus* protect PC12 cells from toxicity induced by L-glutamate. *Journal of Ethnopharmacology* 98: 89-94, 2005.
 47. Hsieh, C.L., Chiang, S.Y., Cheng, K.S., Lin, Y.H., Tang, N.Y., Lee, C.J.,

- Pon, C.Z., Hsieh, C.T. Anticonvulsive and free radical scavenging activities of *Gastrodia elata* Bl. In kainic acid-treated rats. *Amer. J. Chin. Med.* 2001, 29(2): 331-341.
48. Hsieh, C.L., Chen, C.L., Tang, N.Y., Chuang, C.M., Hsieh, C.T., Chiang, S.Y., Lin, J.G., Hsu, S.F. *Gastrodia elata* BL mediates the suppression of nNOS and microglia activation to protect against neuronal damage in kainic acid-treated rats. *Amer. J. Chin. Med.* 2005, 33(4): 599-611.
49. Huang, Y.H., Chang, Y.M., Shen, J.J., Hsieh, C.L. Relationship between the anticonvulsion effect of *Gastrodia elata* and interleukin-1 β , tumor necrotic factor- α and nitric oxide. *Mid Taiwan J. Med.* 2005, 10 Supplement S1-8.
50. Hsieh, C.L., Cheng, C.Y., Tsai, T.H., Lin, I.H., Liu, C.H., Chiang, S.Y., Lin, J.G., Lao, C.J., Tang, N.Y. Paeonol reduced cerebral infarction involving the superoxide anion and microglia activation in ischemia-reperfusion injured rats. *J. Ethnopharmacol.* 2006, 106: 208-215.



英文摘要

Because high mortality rate and morbidity remains still is noted in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH) (4-7), therefore, SAH is difficult to cure diseases until now. Chinese Medicine treats disorders by the method of pattern identification/syndrome differentiation and treatment that is differentiation to regular treatment of modern medicine. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the effect of Chinese Medicine adjuvant treatment on acute stage of SAH. A total of 32 patients with acute stage of SAH, and the clinical severity between Hunt & Hess grade II and IV. They were divided into as follows: 1) treatment group, Chinese Medicine adjuvant treatment was added except regular treatment of modern medicine; 2) contrast group, regular treatment of modern medicine only. The index of therapeutic effect was according to the changes of body temperature (BT) and intracranial pressure (ICP), and 1th and 5th interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrotic factor- α (TNF- α) and S100 concentration(18-34) of cerebrospinal fluid after operation. In addition, the admission days of intensive care unit (ICU) and total admission days, and Glasgow outcome score (GOS) three months after onset of SAH also were assess. The results indicated that BT and variation of averaged daily body temperature, and ICP and variation of averaged daily intracranial pressure were not significantly between treatment and contrast groups; there is correlation between the changes of IL-1 β

concentration and BT in the treatment group, but not in the contrast group; the total admission days and admission days of ICU were more shorter in the treatment than that in the contrast group.

In conclusion, Chinese Medicine adjuvant treatment may reduces the total admission days and admission days of ICU in acute stage of patients with spontaneous SAH, and there is correlation between the changes of IL-1 β concentration and BT in the treatment group, thus, suggesting that Chinese Medicine adjuvant treatment is advantage to the improvement of the patients with SAH. As regard to the relationship among Chinese Medicine adjuvant treatment, S100 and ICP will is further study.



作者簡歷

1968：出生

1988-1995：中國醫藥學院 醫學系

1997-2003：中國醫藥大學附設醫院 急診部及神經外科住院醫師

2002：急診專科醫師

2005：神經外科專科醫師

2006：教育部定講師

2003-迄今：神經外科主治醫師

2006-2008：中國醫藥大學 中西醫結合研究所

相關著作

1. **H-J Lee, Der-Yang Cho: Antley-Bixler Syndrome, Description of Two New Cases and Review of the Literature. *Pediatr Neurosurg.* 2001;34:33-9.**
2. **H-J Lee, Der-Yang Cho: Symptomatic Spinal Intradural Arachnoid Cysts in the Pediatric Age group: Description of Three New Cases and Review of the Literature. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35:181-7.**
3. **.Der-Yang Cho, Tsun-Chung Chen, Han-Chung Lee: Ultra-early Decompressive Craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Surg Neurology.* 2003;60:227-33.**
4. **Han-Chung Lee, Po-Chun Hsieh, Der-Yang Cho: Atlas Hypoplasia Combined with Atlantoaxial Subluxation is a Cause of Non-traumatic Cervical Myelopathy. *Mid Taiwan J Med* 2003;8:99-104.**
5. **Der-Yang Cho, Wuen-Yen Lee, Han-Chung Lee: Application of neuronavigator coupled with an operative microscope and electrocorticography in epilepsy surgery. *Surg Neurology.* 2005;64:411-418.**
6. **.Han-Chung Lee, Der-Yang: Assessment of sacrum scalloping in**

neurofibromatosis type 1 caused by a giant cell lesion of the sacrum. *Surgical Neurology* 65;194-19

7. Han-Chung Lee, Der-Yang Cho :Pitfalls in Treatment of Acute Cervical Spinal Cord Injury Using High-Dose Methylprednisolone : A Retrospect Audit of 111 Patients. *Surgical Neurology*. *Surgical Neurology* 2007;68,S37-42
8. Chih-Hsiu Wang, Han-Chung Lee, Der-Yang Cho: Traumatic pseudoaneurysm of the middle meningeal artery possible indicators for early diagnosis in the computed tomography ear.. *Surgical Neurology* 2006 accepted. SCI, 2006.
9. Hung-Lin Lin, Han-Chung Lee, Der-Yang Cho: Management of transorbital brain injury. *J Chin Med Assoc* 2007;70:36-38.
10. Chuang HC, Lee HC, Cho DY. Intracranial malignant meningioma with multiple spinal metastases – a case report and literature review: case report. *Spine*. 2006 Dec 15;31(26):E1006-10



謝辭

本實驗除了感謝指導教授謝副院長的熱心指導外，中國醫藥大學附設醫院神經外科周德陽副院長及各主治醫師的大力支持、以及各專科護理師幫忙收集樣本與彙集資料；蛋白質實驗室羅婉瑜博士，神經實驗室蒲曉蘊小姐幫忙把細胞酵素與過氧游離因子（interleukin-1 β (IL-1 β) 和 interleukin-6 (IL-6), tumor necrotic factor- α (TNF- α)與S100) 的濃度分析計算出來，最後由統計中心鄭主任及林保萱統計師集大成，以比較其差異性，方有今日此論文之產生；本人由衷對諸位老師同仁致最高之謝意。

