

基于中医药祛瘀化痰理论的祛瘀定痫镇痛合剂防治癫痫合并认知障碍临床观察

余阳洋, 袁灿兴, 王春旭, 马静毅, 顾超*
(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

[摘要] 目的:采用随机双盲安慰剂平行对照法观察具有祛瘀化痰作用的祛瘀定痫镇痛合剂联合西药治疗癫痫合并认知障碍的临床疗效及安全性。方法:选择2020年10月至2021年10月上海中医药大学附属龙华医院脑病科病房及门诊收治的癫痫合并认知障碍患者123例,采用随机数字表法分为对照组(卡马西平+安慰剂)62例和治疗组(卡马西平+祛瘀定痫镇痛合剂)61例;其中治疗组脱落和剔除4例;对照组脱落3例;最终纳入治疗组57例,对照组59例,两组总疗程均为12周,观察比较两组临床疗效、中医症状疗效、不良反应发生率;治疗前后癫痫发作频率、脑电图异常率、认知功能评分、血清同型半胱氨酸(Hcy)、叶酸、维生素B₁₂(B₁₂)水平的变化情况。结果:治疗12周,治疗组临床疗效总有效率92.98%(53/57),明显优于对照组79.66%(47/59, $\chi^2=4.327, P<0.05$);治疗组中医症状疗效96.49%(55/57),明显优于对照组84.75%(50/59, $\chi^2=4.660, P<0.05$);治疗组癫痫发作频率改善差值情况显著优于对照组($Z=-3.938, P<0.01$);治疗组认知功能蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及简易智力状态检查量表(MMSE)评分改善差值情况显著优于对照组($t=4.333, t=9.531, P<0.01$);治疗组患者血清HCY、叶酸、B₁₂水平变化差值显著小于对照组($t=-7.233, t=-7.972, t=-6.871, P<0.01$);治疗组治疗后脑电图异常率低于对照组($\chi^2=4.437, P<0.05$);治疗组不良反应发生率1.75%(1/57)低于对照组的13.56%(8/59, 校正 $\chi^2=4.116, P<0.05$)。结论:祛瘀化痰作用的中药联合西药治疗癫痫合并认知障碍的临床疗效和安全性优于单纯应用西药,其临床疗效及中医症状疗效、癫痫发作频率、脑电图异常率及认知功能改善情况、对于患者血清叶酸、B₁₂、HCY水平的影响及不良反应发生均优于单纯西药组。祛瘀化痰作用的中药可能通过癫痫合并认知障碍患者的血清叶酸、B₁₂、HCY代谢的改变从而改善临床疗效和安全性。

[关键词] 祛瘀化痰法; 癫痫合并认知障碍; 随机双盲平行对照; 临床研究; 疗效

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R2-0;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0139-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220827

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220216.0955.003.html>

[网络出版日期] 2022-02-16 12:51

Clinical Observation and Research on Prevention and Treatment of Epilepsy Complicated with Cognitive Impairment by Quyu Dingxian Zhengtong Mixture for Dispelling Stasis and Resolving Phlegm

YU Yang-yang, YUAN Can-xing, WANG Chun-xu, MA Jing-yi, GU Chao*

(Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of Chinese medicinal mixture for dispelling stasis and resolving phlegm combined with western medicine in the treatment of epilepsy combined with cognitive impairment by randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. **Method:** A total of 123 inpatients and outpatients with epilepsy complicated with cognitive impairment admitted to the department of neurology at Longhua Hospital from October 2020 to October 2021 were randomly assigned into a

[收稿日期] 2021-12-06

[基金项目] 上海市科委科技创新行动计划国内科技合作领域项目(19695840100);上海中医药大学附属龙华医院爱建捐赠基金项目(AJ048)

[第一作者] 余阳洋, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗脑病临床研究工作, E-mail: 523662182@qq.com

[通信作者] *顾超, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合治疗脑病临床研究工作, E-mail: longhuagchao@163.com

control group (62 cases, carbamazepine + placebo) and a treatment group (61 cases, carbamazepine + Quyu Dingxian Zhengtong mixture) by random number table method. In the treatment group, 4 cases were exfoliated and eliminated. In the control group, 3 cases fell off. Finally, 57 cases in the treatment group and 59 cases in the control group were included. The total course of treatment for both groups was 12 weeks. The clinical efficacy, efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, and incidence of adverse reactions were compared between two groups. The changes of seizure frequency, abnormal rate of electroencephalogram (EEG), cognitive function score, serum homocysteine (HCY), folic acid, and vitamin B₁₂ (B₁₂) were measured and compared before and after treatment. **Result:** After 12 weeks of treatment, the treatment group had higher clinical efficacy [92.98% (53/57) vs 79.66% (47/59), $\chi^2=4.327$, $P<0.05$] and efficacy for TCM syndromes [96.49% (55/57) vs 84.75% (50/59), $\chi^2=4.660$, $P<0.05$] than the control group. The treatment group was superior to the control group in reducing the seizure frequency ($Z=-3.938$, $P<0.01$) and improving the Montreal cognitive assessment (MoCA) score ($t=4.333$, $P<0.01$) and mini-mental state examination (MMSE) score ($t=9.531$, $P<0.01$). The variations in serum HCY, folic acid, and B₁₂ in the treatment group were less than those in the control group ($t=-7.233$, $t=-7.972$, $t=-6.871$, $P<0.01$). After treatment, the abnormal rate of EEG in the treatment group was lower than that in the control group ($\chi^2=4.437$, $P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group (1.75%, 1/57) was lower than that (13.56%, 8/59) in the control group (corrected $\chi^2=4.116$, $P<0.05$). **Conclusion:** Chinese medicinal mixture for dispelling stasis and resolving phlegm in combination with western medicine had better efficacy and safety than western medicine alone in the treatment of epilepsy complicated with cognitive impairment. Specifically, the combination outperformed western medicine alone in terms of clinical efficacy, efficacy for TCM syndromes, reduction in seizure frequency, abnormal rate of EEG, adverse reactions, improvement of cognitive function, and variations in serum folic acid, B₁₂, and HCY values. Chinese medicinal mixture for dispelling stasis and resolving phlegm may improve the clinical efficacy and safety by changing the metabolism of folic acid, B₁₂, and HCY in serum of the patients with epilepsy complicated with cognitive impairment.

[Keywords] dispelling stasis and resolving phlegm; epilepsy with cognitive impairment; randomized double-blind parallel-group trial; clinical research; efficacy

癫痫是一种慢性的脑部疾病,因大脑神经元过度放电,而导致出现的中枢神经功能障碍,发作时及发作后对大脑功能造成一定程度的影响,极易出现伴随的并发症^[1],特别是对于认知功能的影响比较突出,故癫痫患者认知障碍是最常见的合并症之一^[2-3],进而带来了限制就业、降低结婚率和降低生活质量等一系列社会问题。目前治疗癫痫的方法主要为服用西药治疗,而抗癫痫西药在控制癫痫疾病的同时引起不少不良反应,特别引起认知障碍的加重^[1,4-5],给患者带来不少后遗症及致残率,加重患者及家属负担。故寻找新的且有效缓解认知障碍的抗癫痫药物显得尤为紧要。根据大量的文献资料和课题组前期研究证实,联合加用祛瘀化痰的中药比起单用西药更能改善癫痫及认知障碍;且不良反应发生降低^[6-10]。祛瘀定痫镇痛合剂^[11-12]是上海市中医药大学附属龙华医院的院内制剂(沪药制备字 Z20210004000),是全国名老中医药专家学术经

验继承工作导师、上海市名老中医、龙华医院主任医师胡建华教授生前根据多年临床经验,并借鉴了《黄帝内经》《临证指南医案》《丹溪心法》《医林改错》的学术思想而总结的经验方,根据自拟的加味四虫汤(天麻、钩藤、僵蚕、地龙、全蝎、蜈蚣)加白芍、制天南星为基础方,加《备急千金要方》的孔圣枕中丹(远志、石菖蒲)加减而成,具有活血化瘀通络、豁痰息风柔肝的功效,主治瘀血阻络、肝风挟痰上扰清窍之癫痫^[13]。前人对于祛瘀定痫镇痛合剂关于癫痫疾病的治疗有所报道研究,但关于癫痫患者认知障碍情况的改善、与西药联合治疗对比单纯西药的疗效和安全性的差异评价及可能通过的机制探讨的报道未见^[11-13]。有研究表明,癫痫和认知障碍的发病与患者血清同型半胱氨酸(HCY)、叶酸、维生素 B₁₂(B₁₂)代谢异常有关^[14-15]。

本课题采用随机安慰剂双盲平行对照的临床观察的研究方法,选择特异性反映认知损害特点及

血清HCY、叶酸、B₁₂的指标,观察具有祛瘀化痰作用的中医药防治对癫痫合并认知障碍的有效性和安全性,以期通过对比单纯应用西药的疗效及安全性评价充分发挥中医药优势,并探讨其在癫痫合并认知障碍疾病中的可能机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究伦理由上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会审批,伦理号2021LCSY003。患者及家属均知情同意并签署知情同意书。收集2020年10月至2021年10月龙华医院脑病科病房及门诊收治的癫痫合并认知障碍患者,符合痰火扰神证、风痰闭窍证、瘀阻脑络证的患者123例。按随机数字表法随机分为对照组(卡马西平+安慰剂)62例和治疗组(卡马西平+祛瘀定痫镇痛合剂)61例,其中治疗组脱落和剔除4例(3例患者失访,1例患者在治疗期间怀孕);对照组脱落3例(2例患者失访,1例患者因自觉疗效欠佳自行退出),最终纳入治疗组57例,对照组59例。其中,治疗组男24例,女33例,年龄(52.47±3.14)岁,癫痫发病到入组时病程(10.00±4.25)年;对照组男28例,女31例,年龄(51.59±2.81)岁,癫痫发病到入组时病程(11.00±4.17)年。两组患者一般资料年龄、性别、癫痫发病到入组时病程、原发或继发癫痫病、是否有基础疾病(糖尿病、高血压、高脂血症、脑卒中、焦虑状态)、是否有危险因素(吸烟、饮酒)比较,差异均无统计学意义,具有齐同可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 癫痫的西医诊断标准,参照2015年中国抗癫痫协会的癫痫临床诊断标准及发作分类^[16-17],①至少2次自发性(或反射性)发作,间隔>24 h;②1次自发性(或反射)痫性发作,以及2次自发性痫性发作后10年内具有再次出现类似的痫性发作的可能性(至少60%);③诊断为癫痫综合征。

认知功能障碍诊断标准,参照《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)^[18]中癫痫所致精神障碍的相关症状标准,并参考美国精神病协会《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》^[19](DSM-5)中有关认知障碍的诊断标准,同时结合临床,主要应包括以下方面:①有客观证据表明有短期和(或)长期记忆损害。②记忆损害超过了根据年龄和教育的期望值。③有抽象思维损害和(或)判断力损害和(或)其他皮层高级功能的紊乱。④总体认知功能下降。⑤日常生活能力下降。⑥社会功能受

损。⑦有原发性癫痫的证据。⑧精神障碍的发生及其病程与癫痫相关。蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分^[20]<26分或简易智力状态检查量表(MMSE)评分^[21]<27分。

1.2.2 中医痫病诊断及辨证标准 参照2018年《中医病证诊断疗效标准》^[22]《中药新药临床研究指导原则》^[23]及国标《中医临床诊疗术语·证候部分》^[24]中的有关内容进行中医诊断及辨证分型。痫病为突然意识丧失,甚至扑倒,不省人事,强直抽搐,口吐白沫,两目上视或口中怪叫,移时苏醒,一如常人为特征。中医辨证属于下列证型之一者,①痰火扰神证,主证为卒然仆倒,不省人事,四肢强痉拘挛;次证为口中有声,口吐白沫,烦躁不安,气高息粗,痰鸣漉漉,口臭便干;舌诊:舌质红或暗红,苔黄腻;脉诊,脉弦滑。②风痰闭窍证,主证为发则卒然昏仆,目睛上视,手足抽搐,次证为口吐白沫,喉中痰鸣。舌诊为舌质淡红,苔白腻,脉诊,脉滑。③瘀阻脑络证,主证为发则卒然昏仆,瘈瘲抽搐,或单以口角、眼角、肢体抽搐,次证为颜面口唇青紫。舌证为舌质紫暗或有瘀点,脉诊,脉弦或涩。

1.3 纳入标准 ①符合癫痫诊断标准;且符合认知功能障碍诊断标准;②符合中医痫病诊断标准,且符合辨证痰火扰神证、风痰闭窍证、瘀阻脑络证之一;③年龄40~85岁,男女性别不限;④意识清楚,签署知情同意书,保证对此次临床试验有良好依从性。

1.4 排除标准 ①不符合诊断标准者;②哺乳期妇女或孕妇;③伴随有心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病及精神病患者;④对本治疗药物过敏或自身体质过敏者;⑤治疗期间不配合用药者;⑥无法判定功效或资料不全影响功效或安全性判定者;⑦研究者认为不宜进行此项临床试验者。

1.5 脱落及剔除标准 剔除标准,①筛选病例时不严格,将不符合纳入标准而纳入试验者;误纳、误诊、1次药未用或无任何检测记录者;②受试者合并服用了本方案禁止使用其他中西药物,以致无法正确判定疗效和安全性者;③在治疗期间病情加重、须采取紧急干预者;④在治疗期间出现相关药物严重不良反应者;⑤在治疗期间怀孕的妇女;⑥在治疗期间发现其他重大疾病合并者。

脱落标准,①出现较严重的药物不良反应或不良事件者;②违背试验方案(包括依从性差)者;③试验疗程未完成或自行要求退出者或失访患者;④撤回知情同意书者;⑤试验过程中继发严重并发症/疾

病者;⑥研究者考虑有其他原因而需要中止者。

1.6 治疗方法

1.6.1 试验设计 本试验采用随机、双盲、安慰剂平行对照的方法进行研究。

1.6.2 样本含量估计 本研究根据主要疗效指标“治疗有效率”进行样本量估算。根据预实验既往文献报道^[5-6,25],单纯西药对照组的治疗有效率可达54%左右,西药加中药对照组为80%左右,本研究期望采用中西医结合治疗后,使治疗有效率提高16%,根据文献^[26]中计算方法,估算出最低样本含量 $n=48$,再考虑20%的脱落病例,最终确定每组为60例,共需观察病例总数为120例。

1.6.3 分组方法 随机分组与盲法,采用SAS(version9.4)软件生成随机数字表,即列出流水号为001~120数字编码。随机编码表由课题申报单位建立,存放于课题申报单位,将每一份研究药物进行随机编号,并注明在包装盒上,并按要求由专人进行保存,研究者及受试者均不知道治疗组和对照组药物对应的编号。其中药品经编盲后的药物编号即为随机号。研究者按每位患者就诊先后顺序以药品编号发放试验药物,该药品编号在整个试验过程中保持不变。试验结束后,将观察数据全部输入已建立的数据库,待数据库内容由专业统计人员进行锁定后再行一级揭盲,确立A、B组;统计完成后进行二级揭盲,确定治疗组和对照组。临床观察医师及患者在双盲情况下进行观察和接受治疗。疗程及全部资料统计结束后,按照双盲法开盲的有关要求进行开盲。

治疗组予西药同对照组治疗。同时给予祛瘀定痫镇痛合剂^[11-12](龙华医院院内制剂,沪药制备字Z20210004000,规格500 mL/瓶,用法每天2次,每次25 mL,口服)治疗。祛瘀定痫镇痛合剂含红花、川芎、丹参、蜜麸炒白芍、地龙、制远志、铁落^(先煎)、石菖蒲、制天南星等,中药饮片均来自上海中医药大学附属龙华医院药剂科,由龙华医院制剂室根据质控标准统一标准化制作而成。加水煎煮2次后经滤过、浓缩、静置、搅匀、分装、灭菌而成,每1 mL含生药4.158 g。中药鉴定及制备流程由周昕主任严格根据2020年版《中华人民共和国药典》及执行标准SYZ-ZF-025-2005统一标准化执行制作。疗程为12周。

对照组予西药卡马西平(北京诺华制药有限公司,批号x1703,规格0.2 g/片,用法每天2次,每次1片,口服)治疗。同时给予中药祛瘀定痫镇痛合剂

安慰剂,为祛瘀定痫镇痛合剂1/10浓度加上适当的辅料制成,与祛瘀定痫镇痛合剂外观、颜色、气味、药品包装完全一致,用法用量及制备方法同治疗组中药。疗程为12周。

以上两组完全一致的同时进行,治疗期间,停用其他相关治疗药物。

1.7 观察方法

1.7.1 观察时点及指标观察指标 临床症状、癫痫发作频率、脑电图检测、MoCA、MMSE量表、血清叶酸、B₁₂、HCY检测值、中医症状积分及安全性指标检测。观察时点:初诊首日、第12周(±3 d);停用中药治疗8周后随访观察癫痫发作频率。

1.7.2 主要疗效观察指标 癫痫发作频率及临床疗效评定参照《癫痫发作分类及药物临床疗效评定的建议(草案)》^[27]中癫痫发作频率及疗效评定标准,以患者治疗前2个月内发作次数为基数,观察患者治疗后2个月内发作次数,与治疗前相比计算减少率。减少率=(治疗前发作次数-治疗后发作次数)/治疗前发作次数×100%。癫痫发作频率改善差值=治疗前癫痫发作频率/2月发作频率-治疗后癫痫发作频率/2月发作频率。

显效,用药后,癫痫发作控制,或发作次数在相同周期内较治疗前减少75%以上,发作时症状和持续时间均明显减轻和缩短,脑电图明显改善。有效,用药后,癫痫发作次数在相同周期内较治疗前减少50%~75%,发作症状和持续时间有不同程度的减轻和缩短,脑电图略有改善。效差,用药后,癫痫发作次数在相同周期内较治疗前减少25%~49%,发作症状和时间无明显改善,脑电图无变化。无效,用药后,癫痫发作的次数减少25%以下、临床症状等均无变化,甚或趋向严重。总有效率=(显效例数+有效例数+效差例数)/总例数×100%。

1.7.3 次要疗效观察指标 ①癫痫发作频率,患者治疗前2个月内发作次数为基数,观察患者治疗后2个月内发作次数。②脑电图检测结果,对照组和治疗组分别于治疗前、治疗后行脑电图检查,采用上海中医药大学附属龙华医院脑电图室EEG-9200K型日本光电脑电图仪,记录电极参照国际脑电图学会10/20标准^[28],根据脑电图报告分为正常脑电图和异常脑电图。参照《临床脑电图学》^[29]由2位副主任医师共同判读脑电图情况。③MoCA、MMSE量表计分,根据MoCA^[20]和MMSE^[21]进行评分。MoCA量表包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维以及计算和定向力,测

试结果显示为正常值为 ≥ 26 分。MMSE量表包括时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间,结果显示正常值 ≥ 27 分。两量表均共30项题目,每项回答正确得1分,共30分,结果均根据受教育年限调整。量表评分改善差值=治疗后评分-治疗前评分。④中医症状积分疗效,参照《中药新药临床研究指导原则》^[23];参考《病症诊断与疗效评定标准》^[30]的相关疗效标准判定,临床痊愈,临床症状、体征消失或者基本消失,积分降低 $\geq 95\%$;显效,临床症状、体征显著改善,积分降低 $\geq 70\%$;有效,临床症状、体征有所好转,积分降低 $\geq 30\%$;无效,临床症状、体征均无显著改善,甚至加重,积分降低不足30%;疗效=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$,总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。中医症状积分标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[23],痰火扰神证、风痰闭窍证、瘀阻脑络证癫痫合并认知障碍患者,主证与次证均分为无、轻、中、重4级,主证中两目瞪视、项背强直、喉中痰鸣分为无、有2级,次证中舌、脉分为否、是2级,在主证分别记0、2、3、4分;两目瞪视、项背强直、喉中痰鸣,无为0分,有为3分。次证则记0、1、2、3分,舌、脉分为否0分、是2分。⑤血清叶酸、 B_{12} 、HCY检测,在治疗前和治疗满12周后,检测两组患者血清中HCY、叶酸、 B_{12} 水平。采集患者右手肘静脉血3 mL,静置后以 $2\ 000\ r \cdot \min^{-1}$ 离心10 min,离心半径8 cm,分离血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测HCY水平,试剂盒(重庆中元公司,批号H210501)。用电化学发光免疫法检测叶酸、 B_{12} 水平,试剂盒(罗氏诊断公司,批号分别为53685501、54142705)。

1.7.4 安全性观察指标 患者治疗前后做安全性指标检测(血常规、肝肾功能、心电图)。记录治疗过程中各种不良反应过程及结果,分析原因。不良反应发生率=不良反应例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 所有数据均使用SPSS 21.0统计软件分析,两独立样本计量资料符合正态分布,方差齐性,则用两组独立样本 t 检验;两配对样本计量资料符合正态分布,则用两配对样本 t 检验;非正态分布两独立样本则采用2个独立样本的非参数检验(秩和检验);非正态分布两配对样本则采用2个配对样本的非参数检验(秩和检验);计数资料采用四格表 χ^2 检验,若最小理论值 $1 < T < 5$,则用校正四格表 χ^2 检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用例(%)表示。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者主要疗效观察指标比较 两组患者临床疗效总有效率比较治疗12周后,治疗组总有效率92.98%(53/57),对照组总有效率79.66%(47/59),治疗组临床疗效总有效率优于对照组($\chi^2 = 4.327, P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床疗效总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate of clinical efficacy between two groups

组别	例数	显著/例	有效/例	效差/例	无效/例	总有效/例(%)
治疗组	57	12	21	20	4	53(92.98) ¹⁾
对照组	59	10	18	19	12	47(79.66)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表4、表6同)

2.2 两组患者次要疗效观察指标比较

2.2.1 癫痫发作频率改善情况和治疗后脑电图异常率 与本组治疗前比较,两组患者癫痫发作频率均减少($Z = -6.645, Z = -6.334, P < 0.01$);治疗后治疗组癫痫发作频率低于对照组($Z = -1.984, P < 0.05$);治疗组癫痫发作频率改善差值情况优于对照组($Z = -3.938, P < 0.01$)。治疗后治疗组脑电图异常率低于对照组($\chi^2 = 4.437, P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后癫痫发作频率改善情况和治疗后脑电图异常率比较

Table 2 Comparison of epileptic seizure frequency improvement before and after treatment and abnormal eeg rate after treatment between two groups

组别	例数	时间	癫痫发作频率($\bar{x} \pm s$)/次/2个月	脑电图异常率/例(%)
治疗组	57	治疗前	4.37 \pm 1.03	56(98.25)
		治疗后	2.07 \pm 1.02 ^{1,2)}	18(31.58) ²⁾
		差值	2.30 \pm 1.12 ³⁾	
对照组	59	治疗前	4.15 \pm 1.39	57(96.61)
		治疗后	2.78 \pm 1.89 ¹⁾	30(50.85)
		差值	1.37 \pm 0.78	

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$;与对照组差值比较³⁾ $P < 0.01$

2.2.2 认知功能改善情况 与本组治疗前比较,两组MoCA、MMSE评分均升高,MoCA($Z = -6.607, Z = -6.772, P < 0.01$);MMSE($Z = -6.621, Z = -6.4, P < 0.01$)。治疗后治疗组MoCA、MMSE评分均高于对照组($Z = -4.788, Z = -8.311, P < 0.01$)。治疗组MoCA、MMSE认知量表评分改善差值优于对照组($t = 4.333, t = 9.531, P < 0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后认知功能MoCA及MMSE评分改善情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of improvement of MoCA and MMSE scores of cognitive function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	MoCA	MMSE
治疗组	57	治疗前	21.35±1.67	22.11±1.28
		治疗后	24.35±0.48 ^{1,2)}	26.09±0.79 ^{1,2)}
		差值	3.00±1.25 ³⁾	3.98±1.09 ³⁾
对照组	59	治疗前	21.37±1.65	22.14±1.27
		治疗后	23.37±1.88 ¹⁾	24.14±0.88 ¹⁾
		差值	2.00±1.23	2.00±1.14

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$;与对照组差值比较³⁾ $P<0.01$ (表5同)

表4 两组患者中医证候疗效总有效率比较

Table 4 Comparison of total effective rate of TCM syndrome curative effect between two groups

组别	例数	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/例(%)
治疗组	57	11	20	24	2	55(96.49) ¹⁾
对照组	59	9	18	23	9	50(84.75)

表5 两组患者治疗前后血清叶酸、B₁₂、HCY水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of serum folic acid, B₁₂ and HCY levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	HCY/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	叶酸/ $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	B ₁₂ / $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗组	57	治疗前	10.21±4.24	10.67±1.82	480.61±10.53
		治疗后	14.21±6.36 ^{1,2)}	8.67±1.99 ^{1,2)}	410.70±18.93 ^{1,2)}
		差值	4.00±1.58 ³⁾	2.00±0.79 ³⁾	70.00±15.81 ³⁾
对照组	59	治疗前	10.34±4.24	10.64±1.80	480.59±10.34
		治疗后	16.36±4.24 ¹⁾	7.13±2.15 ¹⁾	390.25±18.58 ¹⁾
		差值	6.00±1.42	3.50±1.19	90.00±15.54

2.3 安全性评价 治疗组不良反应发生率低于对照组(校正 $\chi^2=4.116, P<0.05$),见表6。两组患者在治疗期间均未出现明显不良反应病例。两组患者三大常规、肝肾功能、心电图均未出现明显异常。治疗组出现恶心欲呕1例;对照组2例患者出现恶心欲呕,3例患者出现消化不良,3例出现腹胀适。两组患者出现不良反应情况后,均未行处理,未停止观察研究,1 d后患者均自行好转。

表6 两组患者不良反应发生率比较

Table 6 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

组别	例数	恶心欲呕/例	消化不良/例	腹胀不适/例	不良反应发生率/例(%)
治疗组	57	0	0	1	1(1.75) ¹⁾
对照组	59	2	3	3	8(13.56)

2.2.3 两组患者中医证候疗效总有效率比较 治疗12周后,治疗组中医证候疗效总有效率优于对照组($\chi^2=4.660, P<0.05$),见表4。

2.2.4 两组患者治疗前后血清HCY、叶酸、B₁₂水平变化情况比较 与本组治疗前比较,两组患者HCY水平均升高、叶酸及B₁₂水平均降低,HCY($t=-19.1, t=-32.543, P<0.01$);叶酸($Z=-6.599, Z=-6.717, P<0.01$);B₁₂($t=33.594, t=45.327, P<0.01$)。治疗后治疗组HCY值低于对照组,叶酸、B₁₂高于对照组($t=-3.482, t=3.996, t=5.871, P<0.01$)。治疗组HCY、叶酸、B₁₂水平变化差值小于对照组($t=-7.233, t=-7.972, t=-6.871, P<0.01$),治疗组对于癫痫合并认知障碍患者的HCY、叶酸、B₁₂影响小于对照组。见表5。

3 讨论

认知障碍是癫痫患者最常见的合并症之一,约1/4癫痫患者患有。其可能因癫痫累计发作和病程时间的延长引起脑部损害,而致出现进行性认知功能的下降^[1-2,5];又可能因目前癫痫的主要治疗方案为长期服用抗癫痫西药(AEDs)如卡马西平等,而AEDs在治疗癫痫同时出现的不良反应致癫痫患者出现认知功能下降^[1,5],也有Meta分析指出,服用抗癫痫药物如卡马西平会引起癫痫患者的高HCY,亦引起患者叶酸和B₁₂的缺乏,而高HCY、叶酸及B₁₂缺乏会引起癫痫发作和认知功能的损害,故卡马西平治疗癫痫疗效一直被临床所关注^[14-15,31-34],目前急需寻找新的有效缓解认知障碍的抗癫痫方案。本课题则选用卡马西平为基础治疗西药,观察对比加用中药疗效^[5-10,13]。

中医称癫痫为“痫病”，病机为久病入络，致气血运行不畅，停滞成瘀，痰瘀互结发病；或因外伤、手术、脑部疾病、感染等外因致血不循经，离经之血，即为瘀血，瘀血攻心，导致神志失常，因瘀血致癫痫发作^[5-10,35-43]。故病因当责之痰、瘀，病位在脑，核心病机为“元神失控”。认知障碍中医称为“痴呆”，其病位、病因病机与痫病相似都以瘀、痰为主，痰瘀互结，上蒙清窍引发^[8-10,41-43]。故两者同时选用祛瘀化痰中药治疗，可起到异病同治之效。这也与王越等^[38]在研究癫痫证候要素的分布规律时，得出癫痫常见证型为血瘀、风痰、痰热证^[37-38]相一致。大量研究也表明单味祛瘀或化痰中药如丹参、石菖蒲、川芎、白芍、远志等可以明显减轻癫痫所致认知障碍及减少癫痫发生^[7,13,39]。相关研究以西药卡马西平治疗为对照，发现加用活血化瘀化痰中药，治疗癫痫疗效确切，脑电图总改善率提高，治愈率提高。随机对照试验，加用祛瘀化痰中药治疗癫痫脑电图改善率和总有效率较单纯西药对照组分别高出10%和18.33%，明显减少记忆困难、癫痫证候不良反应^[13]。可见祛瘀化痰中药可以改善癫痫及认知障碍^[5-10,13,35-43]。故本课题纳入痰火扰神证、风痰闭窍证、瘀阻脑络证癫痫合并认知障碍患者，选用具有祛瘀化痰作用的祛瘀定痫镇痛合剂中药治疗观察对比疗效。

祛瘀定痫镇痛合剂^[11-12]由胡建华教授创制，吸取了历代医家学术思想之精华，结合多年临证经验而成。主要借鉴《临证指南医案》：“痫病或由饮食不节或由母腹中受惊以致内脏不平，经久失调，一触积痰，厥气内风，卒焉暴逆，莫能禁止，待其气反然后已。”《黄帝内经·素问·奇病论》：“人生而有病癫疾者……此得之在母腹中时，其母有所大惊，气上而不下，精气并居，故令子发癫疾也。”《医林改错》：“抽风之症，气虚无疑，元气即虚，必不能运于血管，血管则无气，必停留而瘀。”《丹溪心法》“无非痰涎壅塞，迷闷孔窍”而成癫痫。方中地龙具有活血祛瘀化痰，平肝熄风，搜风镇惊止痉之功；白芍药入心肝二经，养血活血化瘀，敛阴以平肝，有很好的平肝潜阳作用；丹参养血活血安神，与白芍药共同起到养血敛阴作用；铁落重镇降逆、镇静，清热豁痰；川芎、红花活血祛瘀散结；石菖蒲辛散而苦泄，具有开窍宁神；远志具有安神益智，祛痰开窍；石菖蒲、远志选自《备急千金要方》的孔圣枕中丹，具有改善认知功能的作用；天南星化痰燥湿，具有祛风止痉之效，为胡老经验总结所得治痫之要药^[11-12]。

诸药共用，起到活血化瘀通络、豁痰息风柔肝的功效，主治瘀血阻络、肝风挟痰上扰清窍之癫痫及可改善认知^[7,11-12]。现代药理学证实，方中的中药成分均可抗癫痫或改善认知障碍^[5-10,13,35-36,39-43]。地龙，现代药理学证实具有较好的解热、镇静、并对药物引起的惊厥具有较好的对抗作用，可抗癫痫。川芎有效成分之一为川芎嗪，与红花、地龙都可同时改变白细胞介素(IL)-2、IL-6、TNF- α 炎症因子的产生，抑制谷氨酸(Glu)的释放，从而减轻N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)的神经毒效应，具有抗癫痫，改善认知。白芍与石菖蒲可改变大鼠海马内抑炎因子蛋白的表达、减少氧化应激及兴奋Glu，从而减轻NMDA受体对神经元的毒效应。丹参主要成分为丹参酮II_A可活化多种离子通道，抑制Glu的释放，降低神经系统的兴奋性，起到控制癫痫保护神经元，改善认知。天南星可以改变炎症因子发生，减少癫痫大鼠痫性放电频率和癫痫波最高波幅，保护海马区改善认知。远志主要成分为远志总皂苷，可通过改变大鼠海马CA1区NMDA受体及乙酰胆碱系统受体的表达，减轻癫痫对长时程增强的抑制，改善癫痫所致认知功能的损害。该院内制剂发挥了中医药在临床应用上药效作用时间长及毒副作用较少等优势，特别对于痰火扰神证、风痰闭窍证、瘀阻脑络证癫痫患者起到了控制癫痫，改善认知功能的功效。

西医认为癫痫的发生是因中枢神经系统兴奋与抑制间的不平衡导致，发病机制主要与神经递质、细胞因子及免疫、离子通道、神经胶质细胞、遗传等有关^[1-5,31]。目前发现许多与癫痫发作相关的神经递质，如氨基酸类(Glu等)，其中Glu对癫痫起诱发作用。而Glu受体分为NMDA、海人藻酸、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑(AMPA)3种受体。当Glu大量蓄积时，作用于NMDA和AMPA受体，导致Ca²⁺和Na⁺内流，K⁺外流，使突触过度兴奋，从而发生癫痫^[1-5,31]。最新研究发现，离子型GLU受体其中的GluN2A亚基是由GRIN2A编码的NMDA受体，该基因的错义突变可导致早发性癫痫和认知功能的异常^[1-6,32]。细胞因子IL-1、IL-2、IL-6等参与免疫系统，与癫痫发作有关。另有研究发现，IL-6可抑制GLU的释放，可减轻NMDA对神经元的损伤和神经毒效应，具有神经保护和营养的作用，对癫痫发作后脑损伤有一定的修复作用^[1-5,31]。

HCY代谢途径之一为以甲基四氢叶酸为甲基供体，是以B₁₂为辅因子，再甲基化为甲硫氨酸；

HCY是体内甲硫氨酸代谢的重要的一个中间产物;引起高HCY的主要原因有以N-5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及叶酸、B₁₂缺乏引起;HCY是一种神经兴奋毒性氨基酸,可刺激NMDA受体致神经元损伤,因此高HCY、叶酸及B₁₂缺乏亦引起癫痫发作和认知功能的损害^[14-15,32-33]。由上可见,祛瘀定痫合剂控制癫痫和改善认知障碍的药理机制与改变血清HCY、叶酸、B₁₂代谢从而改善癫痫与认知障碍的机制有共同之处。本课题采用随机双盲安慰剂平行对照的研究方法,将123例癫痫合并认知障碍患者按随机数字表法分为治疗组(卡马西平+祛瘀定痫镇痛合剂)及对照组(卡马西平+安慰剂)组,两组疗程均为12周,进行观察比较得出治疗组临床疗效、中医症状疗效总有效率尤于对照组,不良反应发生率低于对照组;治疗组癫痫发作频率、脑电图异常率及认知功能(MoCA、MMSE评分)改善情况及对血清(HCY、叶酸、B₁₂水平)的影响均尤于对照组。这也与大量的文献资料及Meta分析结果相一致^[5-10,13-15,31-43]。

综上所述,联合加用祛瘀化痰的中药比起单用西药更能改善癫痫及认知障碍,减少不良反应的发生^[14-15]。其机制可能为加用的祛瘀化痰作用的祛瘀定痫镇痛合剂通过对于癫痫合并认知障碍患者的血清HCY、叶酸、B₁₂代谢的改变,降低谷氨酸的活性,减轻NMDA受体致神经元的损害,从而减轻认知功能的损害及癫痫的发作。故在临床中,西药加用祛瘀化痰中药的治疗,可取得更多的控制癫痫及改善认知功能的疗效,减少副作用,降低不良反应,充分发挥了中医药优势,治疗方案值得推广。本次课题病例数尚不多,对于癫痫的病程、年龄、认知功能严重程度未分层观察研究,且观察量表指标不够多,故今后可进一步扩大样本量证实,并分层次、多角度、多指标观察。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 陈永刚,陈文林,王艳,等. 385例长期服用卡马西平癫痫患者的不良反应统计与分析[J]. 药学与临床研究,2016,24(6):495-497.

[2] 杨位霞. Orexin-A对癫痫患者认知功能的影响[J]. 中国临床医学,2015,22(4):516-518.

[3] 余阳洋,顾超,袁灿兴,等. 癫痫患者功能性肠病与焦虑、抑郁状态的关系及中医证候分布规律研究[J]. 上海中医药杂志,2021,55(11):23-25.

[4] JOOST N, SASKIA E, DANIELLE P, et al. The

cognitive effects of interictalepileptiform EEG discharges and short nonconvulsiveepileptic seizures [J]. *Epilepsia*,2012,53(6):1051-1059.

[5] 王亚冰. 镇痫复智方治疗癫痫所致认知功能障碍的临床研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2017.

[6] 李华夏,玉倩,汪顺贵,等. 柴胡疏肝汤加减联合抗癫痫药治疗癫痫的疗效及安全性Meta分析[J]. 中华中医药学刊,2020,38(8):151-156.

[7] 张媛,聂莉媛,张青,等. 中医药治疗癫痫的系统评价[J]. 中华中医药杂志,2016,31(12):5266-5270.

[8] 王江红,杨佳丽,严少博,等. 化浊解毒疏肝方对癫痫大鼠学习记忆及PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(17):57-60.

[9] 王书玲,侯江红,陈团营,等. 定痫丸加减联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫痰火扰神证疗效及对认知功能、生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(23):171-176.

[10] 鲍茹,李永凤,陈莹. 加味镇心定痫汤对小儿癫痫痰火扰神证认识功能和生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(24):196-201.

[11] 王秀薇,袁灿兴,顾明昌,等. 胡建华辨治精神及神经系统疾病经验[J]. 上海中医药杂志,2013,47(4):1-3.

[12] 靳淼,安红梅,王秀薇,等. 固本定痫镇痛合剂联合蝎蜈胶囊治疗癫痫临床观察[J]. 上海中医药杂志,2011,45(5):40-42.

[13] 袁旭,李政,王晓天,等. 中药及其有效成分在抗癫痫中的作用与机制[J]. 中国中药杂志,2019,44(1):9-18.

[14] 张其梅,夏杰,郑铮. 丙戊酸钠和卡马西平对癫痫患者血同型半胱氨酸、叶酸、维生素B₁₂水平的影响[J]. 临床神经病学杂志,2012,25(4):291-292.

[15] 张其梅,夏杰,张建宇. 卡马西平对癫痫患者血同型半胱氨酸、叶酸、维生素B₁₂水平的影响[J]. 海南医学,2013,24(1):11-12.

[16] FISHER R, ACEVEDO C, ARZIMANOGLU A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014,55(4):475-482.

[17] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南. 癫痫病分册(2015修订版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:17-21.

[18] 中华医学会精神科分会.《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)[M]. 济南:山东科学技术出版社,2001:145-146.

[19] 美国精神医学学会.《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)[M]. 北京:北京大学出版社,2014:253-273.

[20] NASREDDINE Z, PHILLIPS N, BEDIRIAN V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief

- screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [21] FOLSTEIN M, FOLSTEIN S, MCHUGH P. "minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [22] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国中医药出版社, 2018:35-36.
- [23] 国家食品药品监管总局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药出版社, 2002:99-104.
- [24] 国家中医药管理局. GB/T16751. 2-1997, 中医临床诊疗术语·证候部分[S]. 北京:中国标准出版社, 1997:43.
- [25] 张晓敏, 笱玉兰. 柴胡疏肝汤辅助治疗癫痫伴发抑郁的临床观察[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7): 3183-3186.
- [26] 刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(7): 536-538.
- [27] 瞿治平. 癫痫发作分类及药物临床疗效评定的建议(草案)[J]. *神经精神疾病杂志*, 1980, 248.
- [28] 中华医学会全国脑电图及临床神经生理学会. 脑电图描记的最低要求[J]. *脑电图学与神经精神疾病杂志*, 1990, 6: 64.
- [29] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:214-215.
- [30] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 痫症诊断与疗效评定标准[J]. *北京中医药大学学报*, 1996, 19(1): 55-56.
- [31] 张赞, 郑辑英, 李光来, 等. 癫痫发病机制研究的进展与脑损伤机制[J]. *中华临床医师杂志*, 2016, 10(8): 1168-1171.
- [32] 卢军, 曾其昌, 王琴, 等. 奥卡西平与丙戊酸钠对癫痫患者血清同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白、非对称性二甲基精氨酸水平及认识功能、生活质量影响的比较研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(12): 121-125.
- [33] 胡美云, 周东, 刘小艳, 等. TBIL、Lp-PLA2、Hcy水平与癫痫患者认知功能障碍的相关性研究[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(7): 842-845.
- [34] 应茵, 陆绪亮, 董威夷, 等. 卡马西平单药治疗与癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平间关系的Meta分析[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(4): 591-598.
- [35] 黄晓利, 龙易勤, 余宾. 涤痰汤对痰浊阻窍型强直-阵挛性发作小儿癫痫的临床疗效及对免疫球蛋白、外周血Th17细胞及相关因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12): 114-118.
- [36] 曹勇, 郑慧军, 范鲁鼎, 等. 龙胆泻肝汤和涤痰汤加减治疗癫痫发作期痰火扰神证的临床分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(9): 172-176.
- [37] 曹巧凤, 胡秋菊, 董洁. 不同中医证型癫痫患者的脑电图特征相关性分析[J]. *中医药导报*, 2016, 22(24): 97-99.
- [38] 王越, 刘金民, 李淑芳, 等. 癫痫中医证型及证候要素分布规律的文献研究[J]. *环球中医药*, 2013, 6(1): 16-19.
- [39] 李巧彤, 程为平, 王轩, 等. 中药对癫痫相关信号通路调控作用的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18): 207-210.
- [40] KIM K S, LEE D S, BAE G S, et al. The inhibition of JNK MAPK and NF- κ B signaling by tenuifolioside A isolated from *Polygala tenuifolia* lipopolysaccharide-induced macrophages is associated with its anti-inflammatory effect [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 721(1/3): 267-276.
- [41] 李艳, 景玮, 马彪, 等. 远志总皂苷对癫痫模型大鼠NMDA受体表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(13): 1481-1483.
- [42] 史银玲. 丹参多酚酸对脑缺血大鼠TNF- α 、IL-10表达的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [43] 戴建国, 王中立, 陈琳, 等. 远志-茯神配伍预防高皮质激素血症致海马神经可塑性损伤作用研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(3): 242-245.

[责任编辑 张丰丰]