

柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗难治性癫痫 肝郁脾虚证的临床观察

陈春鹏^{1,2}, 张晓敏^{1,2}, 李静^{1,2}, 周莲芝^{1,2}, 胡丽霞¹, 苟玉兰^{1*}

(1. 武汉市第一医院, 武汉 430022; 2. 湖北中医药大学, 武汉 430061)

[摘要] **目的:**探讨柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗难治性癫痫(intractable epilepsy, IE)肝郁脾虚证的临床疗效及对抗氧自由基、P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp), 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)表达的影响。**方法:**将符合IE肝郁脾虚证诊断标准60例患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,各30例,对照组给予常规治疗,观察组在给予常规治疗基础上,给予柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗,连续治疗3个月后,检测治疗后患者的视频脑电图(electroencephalogram, EEG)情况;记录治疗前后癫痫发作频次、发作持续时间、癫痫患者生活质量表-31(quality of life in epilepsy-31, QOLIE-31);检测治疗前后血清总超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 丙二醛(malondialdehyde, MDA), P-gp, IGF-1的水平;计算治疗前后癫痫发作次数、发作持续时间, QOLIE-31各项评分, SOD, MDA, P-gp, IGF-1水平的差值。**结果:**观察组治疗后癫痫发作频次低于对照组($P < 0.05$),持续时间显著低于对照组($P < 0.01$),痫样放电例数少于对照组($P < 0.05$),各项生活质量评分均显著高于对照组($P < 0.01$),SOD水平显著高于对照组($P < 0.01$),MDA, P-gp水平显著低于对照组($P < 0.01$),IGF-1水平低于对照组($P < 0.05$);与对照组差值比较,观察组发作频次减少程度较明显($P < 0.05$),持续时间减少程度显著($P < 0.01$),各项生活质量评分上升程度较明显($P < 0.05$),SOD增加和P-gp减少程度显著($P < 0.01$),MDA, IGF-1减少程度较明显($P < 0.05$)。**结论:**柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗IE肝郁脾虚证患者可减少癫痫的发作频次和发作持续时间、痫样放电,提高患者生活质量,作用机制可能与清除氧自由基、提高抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs)敏感性、减少脑损伤有关。

[关键词] 柴胡疏肝汤; 归脾汤; 难治性癫痫; 肝郁脾虚证

[中图分类号] R22;R24;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)17-0177-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20181527

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180516.0948.021.html>

[网络出版时间] 2018-05-17 14:14

Clinical Observation of Chaihu Shugan Tang Combined with Guipitang in Treatment of Intractable Epilepsy of Liver Stagnation and Spleen Deficiency Syndrome

CHEN Chun-peng^{1,2}, ZHANG Xiao-min^{1,2}, LI Jing^{1,2}, ZHOU Lian-zhi^{1,2}, HU Li-xia¹, GOU Yu-lan^{1*}

(1. Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China;

2. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Chaihu Shugan Tang combined with Guipitang in the treatment of intractable epilepsy (IE) of liver stagnation and spleen deficiency syndrome, and explore its effect on expression levels of oxygen free radicals, P-glycoprotein (P-gp), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). **Method:** The 60 patients complying with IE diagnosis standard of liver stagnation and spleen deficiency syndrome were randomly divided into control group and experimental group according to random number table, with 30 cases in each group. The patients in control group received routine treatment, while the patients in

[收稿日期] 20171221(009)

[基金项目] 湖北省自然科学基金面上项目(2013CFB365)

[第一作者] 陈春鹏,在读硕士,住院医师,从事神经内科临床工作, E-mail:981433978@qq.com

[通信作者] *苟玉兰,博士,主任医师,从事神经内科临床工作, E-mail:gougouxuan@126.com

experimental group additionally received Chaihu Shugan Tang combined with Guipitang treatment on the basis of routine treatment. After continuous treatment for 3 months, video electroencephalogram (EEG) was observed, epileptic seizure frequency, seizure duration, Quality of Life in Epilepsy-31 (QOLIE-31) were recorded before and after treatment; serum total superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), P-gp, and IGF-1 levels were detected before and after treatment; the number of epileptic seizures, seizure duration, scores of QOLIE-31, as well as the changes in SOD, MDA, P-gp and IGF-1 levels were calculated. **Result:** the frequency of seizures in experimental group after treatment was lower than that of control group ($P < 0.05$), the duration was significantly lower than that in control group ($P < 0.01$); the number of epileptiform discharges was less than that of control group ($P < 0.05$); QOLIE-31 scores were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$); the level of SOD was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$), while MDA and P-gp levels were significantly lower than those of control group ($P < 0.01$), and IGF-1 level was lower than that in control group ($P < 0.05$). As compared with the changes in control group, the decrease degree of seizure frequency was more obvious in experimental group ($P < 0.05$); the decrease degree of seizure duration was significant ($P < 0.01$); the increase in QOLIE-31 scores was more obvious ($P < 0.05$); the increase in SOD and decrease in P-gp were significant ($P < 0.01$); and the decrease in MDA and IGF-1 was more obvious in experimental group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chaihu Shugan Tang combined with Guipitang in the treatment of IE patients with liver stagnation and spleen deficiency can reduce the seizure frequency and the duration of seizures, epileptiform discharge, improve the quality of life for patients, and the mechanism may be related to scavenging oxygen free radicals, improving the sensitivity of antiepileptic drugs (AEDs) and reducing the damages to the brain.

[Key words] Chaihu Shugan Tang; Guipitang; intractable epilepsy; liver stagnation and spleen deficiency

在我国癫痫是仅次于脑卒中的神经系统疾病^[1],具有发作性、短暂性、重复性、刻板性的特点^[2]。难治性癫痫(IE)控制不佳可损害患者记忆、认知、智力等,进而导致行为和性格的异常,严重影响患者的身心健康和生活质量^[3]。目前,临床上药物治疗仍是改善癫痫患者症状的主要方式。然而,癫痫患者即使经过正规药物合时合量的治疗,仍有30%左右患者不能完全控制,发展成为IE,也称为药物IE^[4]。因此,探讨IE的发生机制,提高癫痫患者治愈率,已经成为近年来神经科医生的研究的重点和热点。

癫痫属于中医学“痫病”范畴,痫病日久可成“本虚标实”之候,以风、火、痰、瘀实邪等为标,心、肝、脾、肾虚为本^[5]。既往有学者“从肝论治”入手,重在治标,运用源自《医学统旨》的柴胡疏肝汤加味对IE的治疗取得了较好的疗效^[6]。归脾汤属于《正体类要》中健脾宁心、补益气血的经典方,重在固本,对癫痫日久,耗伤气血,有一定的疗效。研究表明,IE的多药耐药性与P-糖蛋白(P-gp)过度表达呈正相关^[7],其发作可以产生氧化应激^[8],并且与脑损伤密切相关^[9];而脑损伤的程度与胰岛素样生长因子-1(IGF-1)表达增加呈正相关^[10]。本研究运用柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗IE肝郁脾虚证,

标本兼治,观察其临床疗效,并从清除氧自由基, P-gp,脑损伤角度探讨其作用机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选自2015年5月到2017年5月就诊于武汉市第一医院神经内科门诊及住院60例IE肝郁脾虚证患者(为防止住院期间基础治疗对实验结果的影响,住院患者均在出院后,再入组接受中药治疗),按随机数字表法分为对照组和观察组,各30例,所有患者均符合1981年国际抗癫痫联盟制定的癫痫分类标准^[11]并经脑电图证实,其中对照组住院患者10例,门诊患者20例,男性14例,女性16例,平均年龄(41.32 ± 12.58)岁,平均病程(4.85 ± 1.92)年,部分性发作18例(包括单纯部分发作和复杂部分发作),全面性发作12例(包括失神发作和全面强直一阵挛发作);观察组住院患者12例,门诊患者18例,男性15例,女性15例,年龄(42.92 ± 13.61)岁,平均病程(5.83 ± 2.78)年,部分发作20例,全面发作10例,两组的患者来源、性别、年龄、病程、发作类型均无统计学意义。本研究经武汉市第一医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书(批号201714)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《临床诊疗指南·癫痫

病分册(2015修订版)》^[1]制定的IE定义标准,运用正确选择且能够耐受的两种抗癫痫药物(AEDs), (单药或联合用药)仍未达到持续无发作。包括①正确选用2种AEDs仍有发作;②正确选用第1种AEDs后疗效不佳,更换第2种AEDs,但仍有发作。

1.2.2 中医诊断标准 ①辨病,痫病,依据《中医内科学》^[5]标准,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。②辨证,肝郁脾虚证,依据《中药新药临床研究指导原则》^[12]标准,主症为胃脘或胁肋部胀痛,腹胀,食少纳呆,便溏不爽;次证为情绪抑郁或急躁易怒,善太息,肠鸣矢气,腹痛即泻、泻后痛减,舌苔白或腻,脉弦或细。肝郁脾虚证主证3项(胃脘或胁肋部胀痛必备),或主证2项(胃脘或胁肋部胀痛必备)+次证2项,即可诊断为肝郁脾虚证。

1.3 入选标准 ①符合上述诊断标准者;②年龄在15~60岁;③病程>1年;④入组前每月至少发作1次,或者3个月内发作次数超过4次;⑤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合并有脑血管、肝肾等严重性疾病者;③合并精神类疾病者;④最近1年内接受其他临床观察者;⑤处于妊娠期、哺乳期妇女,或者观察期间有可能妊娠者。

1.5 剔除标准 ①依从性差,未服药或未能按时服药者;②治疗过程中使用其他中药或中成药者;③出现严重过敏或不良事件者;④观察期间失访者。

1.6 方药及给药方法 对照组给予常规治疗,参照《临床诊疗指南·癫痫病分册(2015修订版)》^[1]口服拉莫三嗪(湖南三金制药有限公司,国药准字H20050296,25 mg/片),初始剂量25 mg/次,1次/d,逐渐加量至50 mg/次,2次/d;联合丙戊酸钠片(湖南省湘中制药有限公司,国药准字H43020874,200 mg/片),口服,200 mg/次,3次/d。观察组在给予常规治疗的基础上给予柴胡疏肝汤联合归脾汤加浙贝母、半夏治疗。方药:柴胡12 g,陈皮12 g,川芎9 g,香附9 g,枳壳9 g,白芍9 g,龙眼肉15 g,黄芪9 g,白术9 g,当归9 g,茯苓9 g,远志9 g,酸枣仁9 g,党参9 g,甘草6 g,木香9 g,生姜9 g,大枣9 g,浙贝母12 g,半夏10 g。以上所有中药均来自于武汉市第一医院中药房,经主管中药师胡丽霞老师鉴定为正品,并于该院中药房熬制成汤剂200 mL/包,1包/次,早晚各1次,连续治疗3个

月。每月定期随访1次。定期进行一般体格检查及神经系统体格检查;行血、尿、粪常规检查;心电图、肝、肾功能检查。

1.7 观察指标

1.7.1 数据统计 ①统计两组癫痫发作患者入组前3个月及治疗后3个月癫痫发作频次、每次发作持续时间。②癫痫患者生活质量-31(QOLIE-31^[13]),主要涉及情绪状况、担心发作、社会功能、认知功能、药物影响、总体健康感及精神状态7个方面,得分越高,表示患者的生活质量越好。两组治疗前后各评价1次。③计算治疗前后癫痫发作频次、发作持续时间及QOLIE-31各项评分指标的差值。④随时记录不良反应情况。

1.7.2 检查指标 ①视频脑电图检查,两组治疗后各评价1次;其中视频EEG包括正常、异常(轻度异常、中度异常、重度异常)以及痫性放电各自例数,并统计其局限性、广泛性的例数。②生化指标检查,两组治疗前后采取酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清总超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),P-gp,IGF-1的水平;SOD,MDA,P-gp,IGF-1试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司,货号分别为QY-MB12115, QY-BM11633, QY-MB11170, QY-BM10165)。③计算治疗前后SOD,MDA,P-gp,IGF-1水平的差值。癫痫发作频次,持续时间,MDA,P-gp,IGF-1差值=治疗前水平-治疗后水平;QOLIE-31各项评分及SOD水平差值=治疗后水平-治疗前水平。

1.8 统计学方法 所有数据资料均采用SPSS 20.0统计学软件进行处理,计数资料采用%表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 终止病例情况 两组患者依从性均较高,无严重药物不良反应发生,未有终止病例发生。

2.2 两组患者治疗前后癫痫发作频次、持续时间及差值比较 与本组治疗前比较,观察组癫痫发作频次显著减少($P < 0.01$),对照组发作频次明显减少($P < 0.05$);两组持续时间均显著减少($P < 0.01$);治疗后观察组癫痫发作频次低于对照组($P < 0.05$),持续时间低于对照组($P < 0.01$);与对照组差值比较,观察组发作频次减少程度较明显($P < 0.05$),持续时间减少幅度显著($P < 0.01$)。见表1。

表 1 两组患者治疗前后癫痫发作频次、持续时间及差值比较
($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 1 Comparison of seizure frequency, duration and changes between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	3 个月发作频数/次	每次持续时间/min
对照	治疗前	11.19 ± 2.82	5.22 ± 0.65
	治疗后	9.27 ± 3.36 ¹⁾	3.67 ± 0.83 ²⁾
	差值	1.92 ± 5.04	1.55 ± 0.71
观察	治疗前	11.85 ± 3.05	5.36 ± 0.68
	治疗后	7.33 ± 2.32 ^{2,3)}	1.91 ± 0.54 ^{2,4)}
	差值	4.52 ± 4.26 ⁵⁾	3.45 ± 0.99 ⁶⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$;与对照组差值比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.3 两组患者治疗后视频 EEG 比较 治疗后观察组痫样放电 10 例,少于对照组的 18 例($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 QOLIE-31 及差值比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison of QOLIE-31 and changes between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	情绪状况	担心发作	社会功能	认知功能	药物影响	精神状态	总体健康感
对照	治疗前	46.52 ± 4.54	27.84 ± 3.03	49.24 ± 4.45	45.76 ± 4.92	44.07 ± 4.47	47.82 ± 4.63	50.26 ± 4.88
	治疗后	50.27 ± 5.31 ¹⁾	31.35 ± 3.23 ¹⁾	52.77 ± 4.41 ¹⁾	49.38 ± 4.70 ¹⁾	47.56 ± 4.32 ¹⁾	51.33 ± 4.53 ¹⁾	54.25 ± 4.47 ¹⁾
	差值	3.75 ± 5.70	3.51 ± 3.43	3.53 ± 7.09	3.62 ± 6.64	3.49 ± 6.33	3.51 ± 6.90	3.99 ± 7.69
观察	治疗前	47.14 ± 4.63	28.52 ± 3.21	48.51 ± 4.37	45.23 ± 4.36	43.25 ± 4.29	47.21 ± 4.55	49.55 ± 4.66
	治疗后	56.23 ± 5.58 ^{1,2)}	35.70 ± 3.62 ^{1,2)}	57.13 ± 4.94 ^{1,2)}	53.73 ± 5.45 ^{1,2)}	51.24 ± 4.85 ^{1,2)}	56.25 ± 4.91 ^{1,2)}	58.37 ± 5.12 ^{1,2)}
	差值	9.09 ± 7.70 ⁴⁾	7.18 ± 4.82 ⁴⁾	8.62 ± 5.65 ⁴⁾	8.50 ± 6.91 ⁴⁾	7.99 ± 7.32 ³⁾	9.04 ± 6.22 ⁴⁾	8.82 ± 8.10 ³⁾

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⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 两组患者治疗前后 SOD, MDA, P-gp, IGF-1 水平及差值比较 与本组治疗前比较,两组 SOD 水平均显著升高($P < 0.01$),MDA, P-gp 水平均显著降低($P < 0.01$), IGF-1 水平明显降低($P < 0.05$);治疗后观察组 SOD 水平明显高于对照组($P < 0.01$),

见表 2。

表 2 两组患者治疗后视频 EEG 比较

Table 2 Comparison of video EEG between two groups after treatment

组别	正常	异常	痫样放电	局限性	广泛性
对照	4	8	18	11	7
观察	8	12	10 ¹⁾	7	3

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 QOLIE-31 及评分差值比较 与本组治疗前比较,两组患者各项生活质量评分均显著上升($P < 0.01$);治疗后观察组各项生活质量评分均显著高于对照组($P < 0.01$);与对照组差值比较,观察组各项生活质量评分上升程度更明显($P < 0.05$)。见表 3。

表 4 两组患者治疗前后 SOD, MDA, P-gp, IGF-1 水平及差值比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 4 Comparison of SOD, MDA, P-gp, and IGF-1 levels and changes between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	SOD/ $U \cdot L^{-1}$	MDA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	P-gp/ $\mu g \cdot L^{-1}$	IGF-1/ $\mu g \cdot L^{-1}$
对照	治疗前	84.05 ± 8.26	8.96 ± 1.97	3.08 ± 0.43	287.23 ± 103.22
	治疗后	97.56 ± 9.17 ²⁾	7.13 ± 2.11 ²⁾	2.72 ± 0.44 ²⁾	236.24 ± 81.37 ¹⁾
	差值	13.51 ± 11.06	1.83 ± 2.57	0.36 ± 0.50	50.99 ± 91.10
观察	治疗前	82.34 ± 8.03	9.23 ± 2.03	3.12 ± 0.46	298.57 ± 104.35
	治疗后	117.33 ± 11.51 ^{2,4)}	5.76 ± 0.85 ^{2,4)}	2.43 ± 0.15 ^{2,4)}	195.36 ± 62.31 ^{2,3)}
	差值	34.99 ± 12.31 ⁶⁾	3.47 ± 2.43 ⁵⁾	0.69 ± 0.42 ⁶⁾	103.21 ± 98.51 ⁵⁾

MDA, P-gp 水平显著低于对照组($P < 0.01$), IGF-1 水平明显低于对照组($P < 0.05$);与对照组差值比较,观察组 SOD 增加, P-gp 减少程度显著($P < 0.01$),MDA, IGF-1 减少程度较明显($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 安全性评价 治疗期间,观察组出现胃肠道反应 1 例,肝功能异常 1 例,皮疹 2 例;对照组出现

胃肠道反应 3 例,肝功能异常 2 例,皮疹 1 例。胃肠道反应、肝功能异常、皮疹患者均给予护胃、护肝、抗

过敏后症状缓解。观察组不良反应发生率为13.33% (4/30),对照组为20.00% (6/30),两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

癫痫是由大脑皮层异常同步化放电所致的一种可反复发作、短暂的中枢神经系统功能缺失的临床综合征^[2],其发作与离子通道、神经递质、神经胶质细胞、细胞因子、遗传免疫等均有密切关系^[9]。中医学依据癫痫的症状表现可辨病为“癫痫”“痫病”等,病位主要在心肝,久病反复,耗伤气血精气,可累及脾、肾;基本病机为痰浊内阻,气机逆乱,风阳内动所致;致病原因可归结为与风、火、痰、瘀、郁、虚等,其中痰邪作祟最为重要^[5]。然而,在临床工作中发现单纯从痰论治的效果并不理想。目前,社会上存在许多对癫痫病的误解和歧视,因而确诊癫痫会给患者及其家庭带来较为严重的心理负担,日久可形成如焦虑、抑郁等。这样会影响肝的疏泄功能,导致肝气郁结,肝郁则木不疏土,使脾失去运化之能,不能布散水谷精微达脏腑四肢百骸,进而聚液为痰,痰邪闭阻心窍,神机受累,元神失控而引起相关的癫痫症状。因此,对于痫病日久,本研究从病机入手,确定了疏肝解郁、健脾宁心、燥湿化痰的治法。这正体现张仲景所言“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的理论,以及近代医家张锡纯提出“欲治肝病者,原当升降脾胃,培养中宫,俾中宫化气敦厚,肝木自理,即有时少用理肝之药,亦不过为调理肝脾剂的辅佐之品”的理论。

目前,由于中医痫病相关诊疗标准的并不是针对IE而设立的以及IE自身的特殊病因及临床表现,所以IE的中医辨证并无固定标准。黄小波等^[14]通过对76例IE患者中医证候聚类分析得出IE中医证型可分为肾精亏虚、肝郁痰凝、心脾两虚及气滞血瘀四证,其中肝郁痰凝和心脾两虚证的患者占比高达50.9%。江涛等^[15]教授认为从气机的升降出入论治IE,是癫痫辨证论治的关键,并从气郁病机与气机升降是一脉相承的理论出发,重点强调了IE应从郁论治。张景岳《景岳全书》诉:“气血一有不调而致病者,皆得谓之郁证。”提出了“因郁而病”和“因病而郁”的观点。肝主疏泄,调畅气机,梳理情志;脾气主升,胃气主降,相反相成,为脏腑气机上下升降枢纽,三者均为调理气机的重要脏腑。对于癫痫的治疗,余瀛鳌认为IE的临床治疗中可暂不分标本缓急,概以调理肝脾为主,针对主要病理要素,直捣病邪巢穴,祛邪方能安正^[16]。有研究者

认为IE治疗应标本兼顾,治以活血熄风化痰,佐以健脾理气^[17]。

柴胡疏肝汤出自《医学统旨》重在攻散,归脾汤出自《正体类要》重在补益,两方同用具有标本兼治、攻补兼施、肝脾同调之功。方中柴胡、香附、川芎疏肝解郁,行气活血;党参健脾补肺,益气养血,白术、黄芪助党参益气补脾;龙眼肉、当归、白芍健脾柔肝,补血养阴;茯神、远志、酸枣仁宁心定惊安神;方中加用半夏与陈皮、木香为伍,理气醒脾,燥湿化痰,使补益之剂,补而不碍胃,补而不滞;生姜、大枣和胃健脾,升腾脾胃气津达脏腑四肢百骸;甘草调和诸药;再加上经过现代药理学证明可以下调IE患者多药耐药基因表达的浙贝母^[18]。全方共奏疏肝、健脾、宁心、行气、化痰、活血、益气、补血之功,使肝畅脾健心宁、气顺痰祛痰消,且能气血并补,故诸证皆除。中医药对癫痫治疗的疗效及可能机制国内较多报道,黄小波等^[19]研究表明,柴胡疏肝汤加味具有明显的抗癫痫作用。动物模型也证实柴胡疏肝汤对IE大鼠具有明显的疗效,其机制可能是通过抑制大脑皮层P-gp过度表达,抑制炎症因子白细胞介素(IL)-1 β ,IL-6 mRNA表达,促进5-HT的表达^[20-21]。曹勇等^[22]运用龙胆泻肝汤和涤痰汤治疗癫痫发作期取得了良好的效果,认为其作用机制可能与SOD,MDA等氧化还原炎性物质有关联。

癫痫反复发作,脑部缺血缺氧再灌注时产生大量活性氧自由基,如羟基自由基(OH \cdot),一氧化氮(NO)等,SOD是机体重要的氧自由基清除酶,主要反映机体氧自由基的清除能力^[23],MDA是脂质过氧化物产物,主要反映机体细胞受损害程度^[24]。IE与P-gp的过度表达成正相关^[7],它能够透过血脑屏障(BBB),把通过自由扩散进入BBB发挥抗癫痫作用的、具有脂溶性的AEDs主动转运出BBB外,从而降低AEDs的敏感性;IGF-1是由肝脏合成和分泌的具有胰岛素类似结构的一种神经性生长因子^[25],它能够透过BBB,抑制神经胶质细胞增生,促进神经元的修复,减少脑损伤,而脑损伤的程度与IGF-1过度表达增加成正相关^[10]。宋玉成等^[26]研究证实,癫痫患者痫样放电可致血清IGF-1水平上调,其放电棘波指数与IGF-1成正相关。

本研究结果显示,运用柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗IE肝郁脾虚证的临床疗效明显。治疗后观察组的癫痫发作频次、发作持续时间、痫样放电均低于对照组;从癫痫患者生活质量看,治疗后观察组的QOLIE-31各项指标评分均高于对照组;连续

治疗3月后发现,观察组的MAD,P-gp,IGF-1水平低于对照组,而SOD水平高于对照组;从治疗差值对比看,观察组的各项指标增加或减少程度均大于对照组。综上所述,柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗IE肝郁脾虚证,可以改善IE患者的癫痫发作,提高临床疗效及生活质量水平,其机制可能与抑制氧化应激,清除氧自由基,下调P-gp过度表达,提高抗癫痫药物敏感性、保护神经元,减少脑损伤有关。

[参考文献]

[1] 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,2015:14-90.

[2] 贾建平,陈生第. 神经病学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2013:297.

[3] LIU S Y, YANG X L, CHEN B, et al. Clinical outcomes and quality of life following surgical treatment for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2015, 94(6):e500.

[4] Laxer K D, Trinka E, Hirsch L J, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment[J]. *Epilepsy Behav*, 2014,37:59-70.

[5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2007:162-164.

[6] 何乾超,苏晗,黄德庆,等. 柴胡疏肝汤加味对难治性癫痫的影响及疗效相关因素研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2016,43(12):2581-2583.

[7] Bauer B, Hartz A M S, Pekcec A, et al. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(5):1444-1453.

[8] Swamy M, Yusof W R, Sirajudeen K N, et al. Decreased glutamine synthetase, increased citrulline-nitric oxide cycle activities, and oxidative stress in different regions of brain in epilepsy rat model[J]. *J Physiol Biochem*, 2011, 67(1):105-113.

[9] 张赟,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:电子版*, 2016, 10(8):1168-1171.

[10] Beilharz E J, Russo V C, Butler G, et al. Co-ordinated and cellular specific induction of the components of the IGF/IGFBP axis in the rat brain following hypoxic-ischemic injury[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1998, 59(2):119-134.

[11] Ncaud J, Henriksen O, Rubiodonnadieu F, et al. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures[J]. *Epilepsia*, 1981,

22(4):489-501.

[12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:187.

[13] 中国行为医学科学编辑委员会. 行为医学量表手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005:123.

[14] 黄小波,张国君,陈文强,等. 难治性癫痫中医证候聚类分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(12):24-26.

[15] 江涛,武晓林,孙博,等. 难治性癫痫从郁论治[J]. *辽宁中医杂志*, 2017,44(1):84-85.

[16] 李鸿涛,李哲,冯磊,等. 余瀛鳌治疗难治性癫痫经验[J]. *中医杂志*, 2015, 56(1):14-16.

[17] 李振光,刘绪银,王净净. 王净净教授论治癫痫经验[J]. *中华中医药学刊*, 2009,27(10):2051-2053.

[18] 黄运生,陈宝田. 癫痫从肝论治——柴胡疏肝汤治疗癫痫108例疗效分析[J]. *实用中医内科杂志*, 2005, 19(1):4-5.

[19] 黄小波,张国君,刘爱华,等. 化痰解郁法干预癫痫合并抑郁的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(11):4183-4185.

[20] 谢炜,史国军,李长征,等. 柴胡疏肝汤对难治性癫痫大鼠脑电图及多药耐药蛋白P-糖蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(3):128-131.

[21] 任志军,谢炜,刘远征,等. 柴胡疏肝汤对慢性颞叶癫痫-抑郁共病模型大鼠海马中5-HT含量及IL-1 β , IL-6 mRNA表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(2):115-119.

[22] 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.

[23] 赵钰,任鲜卉,申玉勤,等. 痫愈益智汤对癫痫大鼠行为和海马脂质过氧化的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2012, 28(3):259-262.

[24] Deepa D, Jayakumari N, Thomas S V. Oxidative stress is increased in women with epilepsy: is it a potential mechanism of anti-epileptic drug-induced teratogenesis?[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2012, 15(4):281-286.

[25] Quesada A, Romeo H P. Distribution and localization patterns of estrogen receptor-beta and insulin-like growth factor-1 receptors in neurons and glial cells of the female rat substantia nigra: localization of ERbeta and IGF-1R in substantia nigra[J]. *J Comp Neurol*, 2007, 503(1):198-208.

[26] 宋玉成,李留芝,王炎强. 临床下痫样放电对癫痫患者IGF-1水平的影响[J]. *山东医药*, 2014,54(41):77-78.

[责任编辑 张丰丰]