

· 临床 ·

安神抗癫方联合卡马西平及丙戊酸钠治疗癫痫 46 例

芦凤琴^{1*}, 张凯¹, 蔡秀英¹, 安海霞¹, 刘婷²

(1. 章丘市中医医院, 山东 章丘 250200; 2 济南市槐荫人民医院, 济南 250000)

[摘要] **目的:**探讨安神抗癫方联合卡马西平及丙戊酸钠治疗癫痫的疗效及对抗氧自由基和炎症反应影响。**方法:**将 92 例癫痫患者随机按数字表法分为对照组和观察组各 46 例。对照组服用卡马西平片, 0.2 ~ 1.0 g·d⁻¹, 分 3 次口服; 丙戊酸钠片, 0.4 ~ 1.6 g·d⁻¹, 分 3 次口服; 观察组在对照组治疗的基础上加用安神抗癫方加减治疗。两组疗程均为 6 个月。进行治疗前后癫痫发作情况及生活质量量表评价; 进行治疗前后长程脑电图 (EEG) 检测; 检测治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、丙二醛 (MDA) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平。**结果:**经有序资料卡方检验, 观察组临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后观察组癫痫发作情况评分低于对照组, 生活质量评分高于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组痫样放电例数少于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后观察组血清 TNF- α , IL-1 和 MDA 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 血清 SOD 水平高于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**安神抗癫方联合卡马西平及丙戊酸钠治疗癫痫减少了癫痫发作频率, 提高了生活质量, 其作用机制可能与清除氧自由基, 减轻炎症反应有关。

[关键词] 癫痫; 安神抗癫方; 中西医结合疗法; 氧自由基; 炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0201-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230201

Anshen Kangdian Decoction Combined with Carbamazepine Tablets and Sodium Valproate in Treating 46 Cases with Epilepsy

LU Feng-qin^{1*}, ZHANG Kai¹, CAI Xiu-ying¹, AN Hai-xia¹, LIU Ting²

(1. Chinese Medicine Hospital in Zhangqiu City, Zhangqiu

250200, China; 2. Huaiyin People's Hospital of Ji'nan City, Ji'nan 250000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative efficacy of Anshen Kangdian decoction combined with carbamazepine and Sodium valproate acid and to discuss its influence on anti oxygen free radicals and inflammatory reaction in treating epilepsy. **Method:** Ninety-two patients were randomly divided into control group (46 cases) and observation group (46 cases) by random number table. Patients in control group received 0.2-1.0 g carbamazepine tablets orally at 3 times daily and 0.4-1.6 g sodium valproate tablets orally at 3 times daily. Based on the treatment of control group, patients in observation group added modified Anshen Kangdian decoction treatment. Patients in both group received 6 month periods of treatment. Seizure situation and quality of life were evaluated before and after the treatment. Besides, a long-term electroencephalogram test was conducted. Levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were detected before and after the treatment. **Result:** The clinical curative effect of control group was superior to that of observation group ($P < 0.05$) by the chi-square test order data. Scoring of epileptic seizures in observation group was less than that in control group, while the quality of life score in observation group was higher than that in control group after treatment ($P < 0.01$). The number of epileptiform discharge cases in

[收稿日期] 20140806(199)

[基金项目] 济南市卫生局科技计划项目(2013-42)

[通讯作者] * 芦凤琴, 副主任医师, 从事中西医结合神经内科的研究, Tel: 13906413292, E-mail: chenqian19@163.com

observation group was less than the number of control group ($P < 0.05$), while the number of epileptiform discharge declined or disappeared in observation group was more than the number of control group after treatment ($P < 0.05$). Levels of serum TNF- α , IL-1 and MDA in observation group were inferior to those in control group ($P < 0.01$), while serum SOD level of observation group was higher than that of control group ($P < 0.01$).

Conclusion: Therapy of Anshen Kangdian decoction combined with carbamazepine tablets and Sodium valproate acid can reduce seizure frequency, improve the quality of life in treating epilepsy. Its mechanism may be related to eliminating oxygen free radicals and reducing inflammatory reaction.

[Key words] epilepsy; Anshen Kangdian decoction; combined therapy of traditional Chinese and western medicine; oxygen radical; inflammatory reaction

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经细胞过度放电,反复发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。本病可造成患者记忆障碍、智力下降、性格改变等,严重威胁病人的身心健康、降低患者生活质量^[1]。药物治疗仍然是目前最主要治疗手段,经正规的抗癫痫药物治疗,约有近 70% 的患者能控制症状,但仍有超过 30% 患者成为药物难治性癫痫^[2]。抗癫痫需要长期进行治疗,但由于抗癫痫毒副反应,从而导致治疗的失败或病情的反复,使得实际获得控制患者比例更少。世界卫生组织将癫痫列为 21 世纪需要重点攻克疾病之一^[3]。因此医学界正积极寻求新的抗癫痫方法,以提供临床疗效。

癫痫又称“痫病”,中医对本病的认识历史悠久,属中医学“痫病”的范畴。随着中医药研究深入发展,中医药治疗癫痫的效果也被相关临床研究证实,其作用机制包括调节神经递质如调节 γ -氨基丁酸、调控离子通道、抑制神经胶质细胞增生、抑制细胞凋亡和清除氧自由基等诸多方面^[4]。安神抗癫方是笔者临床治疗癫痫经验方,本研究笔者观察了安神抗癫方联合卡马西平及丙戊酸钠治疗癫痫临床疗效,并从抗氧自由基和炎症反应的角度探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择章丘市中医医院神经内科 2012 年 5 月—2013 年 10 月的 92 例患者作为研究对象。随机按数字表法分为对照组和观察组各 46 例。对照组男 27 例,女 19 例;年龄 16 ~ 65 岁,平均 (40.1 ± 14.3) 岁;病程 1 ~ 13 年,平均 (4.7 ± 2.9) 年;发热及脑膜炎后遗症 11 例,脑梗死后遗症 9 例,开颅手术后遗症 8 例,其他原因如脑发育不全,中毒等 7 例,不明原因 11 例。观察组男 25 例,女 21 例;年龄 18 ~ 65 岁,平均 (41.3 ± 15.4) 岁;病程 1 ~ 15 年,平均 (4.9 ± 3.4) 年;发热及脑膜炎后遗症 13 例,脑梗

死后遗症 8 例,开颅手术后遗症 10 例,其他原因如脑发育不全、中毒等 5 例,不明原因 10 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《临床诊疗指南·癫痫病分册》^[1] 制定,根据发作的临床表现及脑电图 (EEG) 改变进行诊断:①临床上有典型的癫痫发作表现;②存在发作易感性,包括遗传、外伤、发热和动脉硬化等因素;③伴随社会和心理等方面问题;④脑电图和或影像学改变;⑤包括部分性发作伴(或不伴)全身性发作。

1.3 纳入标准 ①符合癫痫诊断标准;②年龄 > 16 岁;③病程 ≥ 1 年;④意识清楚,智力及表达正常;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①存在中枢神经系统进展性器质性疾病或颅内占位性病变或先天性代谢异常疾病者;②有自杀倾向尤其自身安全不能自我保证;③妊娠或哺乳期妇女;④合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重并发性疾病,精神病及肿瘤患者;⑤出现癫痫连续状态者。

1.5 治疗方法 对照组服用卡马西平片(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H33020772), $0.2 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,分 3 次口服。丙戊酸钠片(山东仁和堂药业有限公司,国药准字 H19983059), $0.4 \sim 1.6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,分 3 次口服。观察组在对照组治疗的基础上加用安神抗癫方,药物组成:天麻 10 g,石菖蒲 12 g,胆南星 10 g,郁金 10 g,柴胡 10 g,珍珠粉 0.3 g^(冲服),茯神 15 g,生龙骨、生牡蛎各 30 g,僵蚕 10 g,法半夏 10 g,黄连 6 g,蝉蜕 10 g,蒲黄 10 g,钩藤 10 g。随证加减:痰火甚者加竹茹 15 g,地龙 10 g,天竺黄 10 g;肝肾不足者加菟丝子、女贞子、杜仲、巴戟天各 10 g;瘀阻脑络者加三七 4 g^(冲服),川芎 10 g,红花 6 g;脾虚者加太子参、白术各 15 g。常规水煎煮 2 次,分早晚 2 次内服;前 3 个月,1 剂/d,后 3 个月,隔日 1 剂。两组均进行 6 个月的随访观察。

1.6 观察指标

1.6.1 临床表现 进行治疗前后癫痫发作次数,意识状态、意识障碍持续时间,强直持续时间,抽搐(阵挛)持续时间等评价^[1]。

1.6.2 生活质量量表 采用癫痫患者生活质量评定量表(QOLIE-31)^[5],包括发作担忧、生活满意度、情绪、精力、疲劳、认知功能、药物影响、社会功能等7个方面,得分越高,表示患者的生活质量越好。治疗前后各评价1次。

1.6.3 长程视频脑电图(长程 EEG)检查 包括观测正常、轻度异常、中度异常、重度异常、痫样放电各自例数;观察痫性放电有无消失、减少、增多。治疗前后各评价1次。

1.6.4 生化指标检测 采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白介素-1 β (IL-1 β),试剂盒由山东生物医学科学院提供,批号201403021;采用硫代巴比妥酸方法检测丙二醛(MDA),采用黄嘌呤氧化酶系统检测超氧化物歧化酶(SOD),试剂盒由武汉汉博生物科技有限公司提供,批号20140137。治疗前后各检测1次。

1.7 疗效标准^[6]

减分率 = (治疗前癫痫发作频率 - 治疗后癫痫发作频率) / 治疗前癫痫发作频率 $\times 100\%$

基本痊愈:减分率 $> 89\%$; 显著进步:减分率 $> 46\%$ 且 $< 89\%$; 进步:减分率 $> 18\%$ 且 $< 46\%$; 无变化:减分率 $< 18\%$; 恶化:治疗后发作频率 $>$ 治疗前发作频率。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经有序资料卡方检验,观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后癫痫发作情况和生活质量评分比较 治疗后两组癫痫发作情况评分较治疗前显著降低,治疗后观察组低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后

表 1 两组临床疗效比较

组别	痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化
对照	6	15	11	9	5
观察	10	21	9	4	2

两组生活质量评分比治疗前升高,治疗后观察组生活质量评分升高更为显著 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后癫痫发作情况和生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	癫痫发作	生活质量
对照	治疗前	11.13 \pm 2.09	51.3 \pm 6.72
	治疗后	5.35 \pm 1.61 ¹⁾	58.2 \pm 7.15 ¹⁾
观察	治疗前	11.37 \pm 2.15	50.9 \pm 6.85
	治疗后	3.24 \pm 1.28 ^{1,2)}	65.7 \pm 8.03 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.3 两组治疗前后长程 EEG 检查结果比较 治疗后观察组痫样放电例数少于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗后长程 EEG 检查结果比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	正常	轻度异常	痫样放电	局限性	广泛性
对照	17	20	31	37	9
观察	24	18	24 ¹⁾	42	4

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后血清 TNF- α , IL-1, SOD 和 MDA 水平比较 治疗后两组血清 TNF- α , IL-1 和 MDA 水平平均比治疗前下降,观察组下降比对照组更为显著 ($P < 0.01$); 治疗后两组血清 SOD 水平比治疗前上升,观察组 SOD 高于对照组 ($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

原发性癫痫的病因至今不明,继发性则受诸多的因素所致癫痫,包括脑外伤、脑血管疾病、中枢神经系统感染、肿瘤、皮质发育障碍、寄生虫、药物、系统性红斑狼疮、甲状旁腺功能亢进、糖尿病等。癫痫的发病机制复杂,目前主要认为是由于中枢神经系统的兴奋性与抑制性失衡所致,癫痫发作时大脑神经元异常放电,导致短暂的中枢神经系统功能失

表 4 两组治疗前后血清 TNF- α , IL-1, SOD 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	TNF- α /ng \cdot L ⁻¹	IL-1/ng \cdot L ⁻¹	SOD/NU \cdot mL ⁻¹	MDA/ μ mol \cdot L ⁻¹
对照	治疗前	14.1 \pm 2.09	18.7 \pm 2.63	95.7 \pm 12.4	7.81 \pm 0.93
	治疗后	11.2 \pm 1.95 ¹⁾	15.3 \pm 2.05 ¹⁾	106.3 \pm 13.6 ¹⁾	6.85 \pm 0.78 ¹⁾
观察	治疗前	13.8 \pm 2.15	19.2 \pm 2.85	96.8 \pm 13.5	7.90 \pm 1.02
	治疗后	8.9 \pm 1.26 ^{1,2)}	11.8 \pm 1.77 ^{1,2)}	120.4 \pm 19.2 ^{1,2)}	5.76 \pm 0.97 ^{1,2)}

常,而其与神经递质失衡、离子通道、神经胶质细胞、遗传及免疫的异常有密切关系^[1,7]。

卡马西平片联合丙戊酸钠是目前临床治疗癫痫的最常用手段。卡马西平是广谱抗癫痫药,主要对复杂部分性癫痫发作最有效;丙戊酸钠治疗癫痫全面性发作的首选药物,其作用机制与离子通道及 γ -氨基丁酸的浓度升高有关。丙戊酸可减少、消除棘慢波放电和有多靶点的神经保护作用,抗脑损伤、脑缺血、抗脑细胞凋亡和神经营养作用^[8];卡马西平能控制癫痫临床发作,但 20% 的患者痫样放电明显增加,并常伴有背景活动退步^[9]。但如前所述,目前仍有超过 30% 患者出现耐药性而成为难治性癫痫,后者较普通人群存在更高的风险,如过早死亡、外伤、心理社会功能障碍、生活质量差等。

癫痫形成概括地说可为痰、火、惊、气、血和先天因素,其病机可概括为脏腑机能失调,阴阳升降失职,气机逆乱,痰瘀互结、交阻脑窍,元神失控,脑失所用^[10-11]。安神抗癫方中以天麻平肝、息风、止痉,钩藤清热平肝、息风止痉,石菖蒲、郁金辟秽开窍、宣气逐痰,胆南星清热化痰、息风定惊,僵蚕、蝉蜕清热息风止痉,生龙骨、生牡蛎平肝潜阳、镇惊安神,法半夏燥湿化痰,柴胡疏肝解郁,茯神、珍珠粉安神定志,蒲黄活血化痰,黄连清热燥湿、泻火解毒,全方共奏平肝息风、化痰活血、镇惊安神之功。

本组资料显示治疗后观察组癫痫发作情况评分低于对照组,观察组痫样放电例数少于对照组,观察组癫痫发作频率的改善优于对照组,以上结果均表明安神抗癫方联合马西平及丙戊酸治疗癫痫,改善了癫痫发作频率、发作程度、伴随着症状,并改善了痫样放电,临床疗效优于单纯的西医疗。

QOLIE-31 量表是目前世界上比较权威的癫痫患者生存质量自评量表,适用于慢性癫痫患者的生存质量评价,具有良好的信度和效度,适合用于我国成年癫痫患者生存质量的评价^[12]。本组资料结果显示治疗后观察组 QOLIE-31 量表评分高于对照组,提示了安神抗癫方使用在改善癫痫发作的同时,减轻了患者的担忧,改善了情绪,提高了患者的满意度,从而有利于生活的提高。

脑缺血再灌注时氧自由基产生过多,导致超氧化物歧化酶(SOD)活性下降,丙二醛(MDA)含量升高,自由基引起脂质过氧化反应,可破坏细胞膜的稳定性,导致细胞坏死^[4]。癫痫状态下的缺血区最早可出现白细胞和各种炎性因子的增高,如 TNF- α , IL-1, 白细胞可产生蛋白水解酶、自由基等效应分

子,能抑制谷氨酰合成酶的活性,导致谷氨酰胺活性明显增强,致使 γ -氨基丁酸活性降低;刺激胶质细胞增生,促使细胞因子的产生^[13]。本组资料显示治疗后观察组 TNF- α , IL-1 和 MDA 水平下降并低于对照组, SOD 水平较治疗前上升,并高于对照组,提示了安神抗癫方清除氧自由基,减轻炎性反应,从而对神经细胞起到一定的保护作用,这可能是重要的作用机制,值得进一步的研究。

综上,安神抗癫方联合马西平及丙戊酸治疗癫痫减少了癫痫发作,提高了生活质量,其作用机制可能与清除氧自由基,减轻炎性反应,充分体现了中药作用多层次、多靶点的作用特点。

[参考文献]

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南·癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 104.
- [2] Mohanraj R, Brodie M J. Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies [J]. *Seizure*, 2005, 14 (5): 318.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44 (1): 56.
- [4] 李满, 郑辑英, 李光来. 抗癫痫中药作用机制研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 3 (11): 1001.
- [5] 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.
- [6] 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, 13(4): 248.
- [7] 邱文娟, 胡小伟, 张正春. 癫痫发病机制及治疗的研究进展[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8 (10): 1920.
- [8] Li L, Qin Z, Liang Z. Neuroprotective actions and possible underlying molecular mechanisms of valproate [J]. *Chin Pharm Bull*, 2007, 23(3): 295.
- [9] 张明, 邓丽影, 争尧, 等. 卡马西平对脑电图背景频率的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2003, 14(5): 280.
- [10] 刘平安, 鲁耀邦, 王清波. 名老中医治疗癫痫用药经验分析[J]. *中医药导报*, 2009, 15(2): 23.
- [11] 彭晓东, 陆钊罡, 牟青春, 等. 槐定碱致癫痫样作用[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(1): 122.
- [12] 胡音, 郭谊, 王奕琪, 等. 成人癫痫患者生活质量问卷-31-P 的信度和效度分析[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2009, 38(6): 605.
- [13] 唐立岩, 李耀东, 许志平, 等. 抑郁、癫痫与癫痫并发抑郁症患者血清中细胞因子水平比较[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2010, 10(1): 50.

[责任编辑 何希荣]