

## 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

黄晓利<sup>1,2</sup>, 龙易勤<sup>2\*</sup>, 余宾<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405;

2. 柳州市妇幼保健院, 广西柳州 545001)

**[摘要]** **目的:**观察涤痰汤治疗痰浊阻窍型强直-阵挛性发作癫痫患儿的临床疗效及对癫痫患儿免疫球蛋白、外周血辅助性 T 细胞 17(Th17), 白细胞介素-6(IL-6), 白细胞介素-17A(IL-17A)的影响。**方法:**将 100 例患儿按随机数字表法产生的随机分配序列放入密封的信封中,按顺序拆开信封并将受试对象分配入相应的对照组和观察组。对照组给予丙戊酸钠口服溶液治疗,观察组在对照组的基础上给予涤痰汤治疗。总疗程 3 个月,检测治疗前后两组患儿免疫球蛋白 M(IgM),免疫球蛋白 A(IgA),免疫球蛋白 G(IgG)及 Th17,IL-6,IL-17A,C-反应蛋白(hs-CRP),血同型半胱氨酸(Hcy)的变化,不良反应发生情况。比较两组患儿治疗前和治疗后 3 个月,癫痫发作次数、发作持续时间、脑电图的变化。**结果:**涤痰汤联合丙戊酸钠治疗痰浊阻窍型强直-阵挛性发作癫痫患儿 3 个月后,观察组临床总有效率优于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,观察组在癫痫计分减少上面均优于对照组( $P<0.05$ )。与本组治疗前比较,观察组 IgG,IgA 水平升高( $P<0.05$ ),外周血 Th17,IL-6,IL-17A,hs-CRP,Hcy 水平下降( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较,外周血 Th17,IL-6,IL-17A,hs-CRP,Hcy 水平下降更明显( $P<0.05$ )。对照组不良反应发生率高于观察组( $P<0.05$ )。**结论:**涤痰汤加减治疗痰浊阻窍型癫痫(强直-阵挛性发作)患儿疗效确切且安全,能够改善患儿临床症状和改善脑电图。能提高患儿免疫球蛋白水平,降低患儿外周血中 Th17,IL-6,IL-17A 水平,调节机体免疫功能,降低不良反应发生率。

**[关键词]** 涤痰汤;痰浊阻窍型小儿癫痫;强直-阵挛性发作;临床疗效;免疫球蛋白;Th17 细胞因子

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)12-0114-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201223

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200413.1959.002.html>

**[网络出版日期]** 2020-4-14 9:40

## Clinical Efficacy of Ditantang on Pediatric Epilepsy with Phlegm and Stasis-type Tonic-clonic Seizure and Its Effect on Immunoglobulin, Peripheral Blood Th17 Cells and Relevant Factors

HUANG Xiao-li<sup>1,2</sup>, LONG Yi-qin<sup>2\*</sup>, YU Bin<sup>2</sup>

(1. *The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou*

*510405, China; 2. Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital, Liuzhou 545001, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Ditantang on phlegm turbid-blocked obstruction type tetan-burst twins in children with epilepsy and its effect on immunoglobulin, Peripheral blood helper T cells 17(Th17), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-17A(IL-17A) in children with epilepsy. **Method:** The random distribution sequences of 100 children generated by the random number table method were placed in sealed envelopes, and the subjects were divided into the corresponding experimental group and treatment group. Control group was treated with sodium valproate oral solution, and treatment group was also treated with

**[收稿日期]** 20190909 (016)

**[基金项目]** 柳州市博士联合会软科学研究项目(20181223);广西区中医药局自筹经费科研课题项目(GZZC2019187)

**[第一作者]** 黄晓利,在读博士,副主任医师,从事中西医结合儿科工作,E-mail:hxleeste@163.com

**[通信作者]** \*龙易勤,副主任医师,从事小儿神经系统疾病工作,Tel:0772-2205049,E-mail:longyiqin31@163.com

Ditantang in addition to the therapy of control group. The total course of treatment was 3 months. The changes of immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), peripheral blood Th17 cells, IL-6, IL-17A, C-reactive protein (hs-CRP), blood homocysteine (Hcy) and the adverse reactions were detected before and after treatment in two groups. The changes in the number of seizures, duration of seizures and EEG before treatment and 3 months after treatment were compared between the two groups.

**Result:** Three months after the treatment of phlegm-blocking obstruction type tetan-burst twin epilepsy with Ditantang combined with sodium valproate, the results showed that the total effective rate of treatment group was superior to that of control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). After treatment, treatment group was superior to control group in the reduction of epilepsy score ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the levels of IgG, IgA and IgM in treatment group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the levels of Th17, IL-6, IL-17A, hs-CRP and Hcy in peripheral blood were significantly decreased. Compared with control group, the levels of Th17, IL-6, IL-17A, hs-CRP and Hcy in peripheral blood decreased significantly after treatment ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in control group was significantly higher than that in treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Ditantang is effective and safe in treating phlegm turbidness and obstruction type epilepsy (tetan-episode twin), and can improve the clinical symptoms of children and electroencephalogram. Besides, it can improve the level of immunoglobulin in children, significantly reduce the levels of Th17, IL-6 and IL-17A in their peripheral blood, regulate the immune function of the body, and reduce the incidence of adverse reactions.

**[Key words]** Ditantang; children with phlegm-turbid obstruction epilepsy; tetane-burst twin; clinical efficacy; immunoglobulin; Th17 cells and related factors

癫痫是一种由多种疾病引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征<sup>[1]</sup>。我国国内流行病学资料显示,我国癫痫的发病率约在0.4%~0.7%<sup>[2]</sup>。癫痫患者大多数起病于儿童时期,而生后1岁以内最高。近年来关于癫痫患者神经元异常放电机制的研究认为,免疫应答和炎症反应的异常会通过多种细胞因子分泌的异常来造成神经元兴奋性改变。治疗方面,癫痫的治疗手段主要包括抗癫痫药物治疗、外科治疗、生酮饮食及免疫治疗等,但临床尚存在较多局限,抗癫痫药物大部分存在流产、胎儿发育异常、严重皮肤损害、精神行为学异常等不良反应。在寻找新的更有效的治疗方法的过程中,中医中药在防治小儿癫痫方面逐渐展现出其优势和特色,也积累了丰富的经验。

涤痰汤源于《奇效良方》卷一,是基于“涤痰开窍、驱邪扶正”的理念组方,受到了研究者的广泛关注。全国名中医贾六金认为癫痫之证型当以痰瘀居多,因此,治疗以化痰为主,给予涤痰汤加减,取得较好临床疗效<sup>[3]</sup>。马融教授治疗小儿癫痫20余年,亦认为痰是造成小儿癫痫的主要病因<sup>[4]</sup>。前人的临床研究表明,此方对痰瘀证小儿癫痫具有较好的临床疗效,可以明显较少患者临床症状<sup>[5-8]</sup>。虽然

多年来临床用于治疗痰浊阻窍型强直-阵挛发作小儿癫痫,取得了较好疗效,但其作用机制目前尚不清楚。本研究以涤痰汤联合丙戊酸钠口服溶液治疗痰浊阻窍型强直-阵挛发作癫痫患儿的临床疗效,并比较治疗前后患儿的免疫球蛋白、外周血辅助性T细胞17(Th17),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-17A(IL-17A),C-反应蛋白(hs-CRP),血同型半胱氨酸(Hcy)的水平变化,进一步探讨涤痰汤对痰浊阻窍型癫痫患儿免疫功能的影响,进一步从细胞免疫的角度推测了涤痰汤治疗癫痫的可能机制,为临床选择适当的治疗方案提供更多的理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取柳州市妇幼保健院小儿神经专科2017年1月至2018年2月门诊及住院的痰浊阻窍型癫痫(强直-阵挛发作)患儿100例,将符合要求的患儿按随机数字表法产生的随机分配序列放入密封的信封中,按顺序拆开信封并将受试对象分配入相应的观察组和对照组。观察组中男22例,女28例;年龄6个月~12岁,平均年龄(4.5±0.7)岁;病程1个月~24月,平均(15±5)月。对照组中男24例,女26例,年龄6个月~12岁,平均年龄(4.4±0.8)岁;病程2个月~24月,平均(18±8)月。两组患儿性别、年龄、病程等基线特征进行比较,差异均无统计学

意义,具有可比性。临床治疗方案获得柳州市妇幼保健院伦理委员会批准通过并全过程跟踪(编号201812),两组研究期间观察组脱落、失访6例,完成44例,对照组脱落、失访10例,完成40例。两组脱落、失访情况组间比较,差异无统计学意义。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准,根据中国抗癫痫协会编著《临床诊疗指南·癫痫病分册》<sup>[1]</sup>,并结合临床症状、影像、生化及脑电图检查对癫痫明确诊断。①至少有2次非诱发性发作,2次发作相隔24 h以上;②1次非诱发发作,和未来10年内再次发作的可能性与两次非诱发发作后再发作风险相当(至少60%);③初发即可诊断为癫痫综合征。具备以上3条中的任意1条即可诊断为癫痫。

中医痰浊阻窍型诊断标准,参照《中医儿科学》<sup>[9]</sup>中证候标准的方案拟定,发作时痰涎壅盛,喉间痰鸣,瞪目直视,神志恍惚,状如痴呆、失神,手足抽搐不止,或局部抽动,智力逐渐低下,舌苔白腻,指纹紫滞达于风关。

**1.3 纳入标准** ①符合癫痫西医诊断及中医诊断为痰浊阻窍型强直-阵挛性发作癫痫患儿;②年龄0.5~12岁;③患儿监护人签署知情同意书;④观察前3个月内每个月至少发作≥1次且近1个月未服用抗癫痫药。

**1.4 排除标准** ①合并严重心、肝、肺、肾疾病患者;②合并血液系统、免疫缺陷疾病患者;③确诊由其他疾病导致意识障碍或抽出、痉挛者;④不能配合服用中药者;⑤对本试验中使用药物过敏患儿。

**1.5 治疗方法** 两组患儿均按《临床诊疗指南》<sup>[1]</sup>中的治疗原则,对照组给予丙戊酸钠口服溶液抗癫痫治疗(德巴金,赛诺菲公司,国药准字H20120328,300 mL/12 g),起始剂量为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,2次/d,每周增加 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,最大剂量为 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,服药时,应使用最低有效剂量。疗程12周。观察组在对照组治疗的基础上,给与涤痰汤加减内服,方药组成:胆南星4 g,法半夏3 g,枳实<sup>(麸炒)</sup>6 g,茯苓6 g,橘红5 g,石菖蒲3 g,人参片3 g,竹茹5 g,甘草片5 g。随证加减,发作频繁者,加天竺黄3 g,莲子心6 g,琥珀3 g,清心逐痰;头痛者,加菊花6 g,苦丁茶6 g,疏风清热;腹痛者,加白芍6 g,延胡索6 g,川楝子6 g,行气止痛;呕吐者,加代赭石3 g,降逆止呕;肢体疼痛者,加威灵仙6 g,鸡血藤6 g,祛风通络。所有饮片均来自柳州市妇幼保健院药剂科,经该院主管药师韦祖巧鉴定为正品,加水浸泡30 min,煎煮2次,取药液100 mL,早晚各50 mL温服,连续3个月,定期

电话随访。研究对象均知道自己的分组情况,随访人员及疗效收集人员均不知道研究对象的分组情况。

**1.6 试剂与仪器** 鼠抗人单克隆抗体CD4-FITC, IL-17A-PE, IFN- $\gamma$ -APC(美国Becton Dickinson公司,货号分别为340456,12-7178-41,300-02);IL-17酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(郑州Elabscience公司,货号E-EL-0060c);IL-17A单克隆抗体,二抗,DAB显色剂(美国eBioscience公司,货号分别为17-7177,abs957,AR1022);FACS Calibur型流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司),ELx-800型酶标仪(美国BioTek仪器公司)。

**1.7 观察指标及方法**

**1.7.1 中医证候化标准** 参照《中医儿科临床诊疗指南·小儿癫痫(修订)》<sup>[10]</sup>,采用计分法,着眼于意识障碍持续时间,强直、抽搐的程度及持续时间、脑电图的变化,同时结合发作频率的变化判断进行计分。

根据患者的意识障碍持续时间,<0.5 h,0.5~1 h,1.1~3.0 h,>3.0 h分别计为1,2,3,4分。强直持续时间,<1 min,1~5 min,5~10 min,>10 min分别计为1,2,3,4分。抽搐(阵挛)持续时间,<3 min,3~10 min,10~30 min,>30 min分别计为1,2,3,4分。脑电图计分,轻度异常计1分,中度异常计2分;重度异常计3分。癫痫计分=意识障碍持续时间计分+抽搐时间计分+强直时间计分+脑电图计分。

**1.7.2 免疫球蛋白检测** 在治疗前和治疗满3月后,检测患儿包括免疫球蛋白M(IgM),免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白G(IgG)的指标的变化。血清IgG,IgM,IgA含量的测定方法,受试者抽取静脉血3 mL,置于加盖试管中, $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,分离血清,采用7180型全自动生化仪(日本日立公司),采用免疫比浊法检测IgM,IgA,IgG水平,IgM,IgA,IgG试剂盒购自浙江伊利康公司,批号均为04112。

**1.7.3 Th17细胞(CD4<sup>+</sup>,IL-17<sup>+</sup>细胞)的检测** 外周血先进行细胞表面CD3,CD8的荧光染色,经过固定,破膜后再染细胞内的IL-17分子。采用EDTA抗凝外周血100  $\mu\text{L}$ ,取外周血与RPMI 1640培养基100  $\mu\text{L}$ ,置于96孔板中混匀。加入PMA,Ionomycin和BFA刺激剂各5  $\mu\text{L}$ ,使培养体系中PMA,Ionomycin,BFA的终质量浓度分别为25  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,1.0  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和2  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在37  $^{\circ}\text{C}$  5%CO<sub>2</sub>培养箱培养5 h。继之加入CD3-APC 5  $\mu\text{L}$ 和CD8-FITC单克隆抗体2  $\mu\text{L}$ ,室温避光孵育15 min。加入细胞固定

破膜液 1 mL, 室温避光孵育 30 min; 以破膜缓冲液 2 mL 洗涤细胞 1 次, 用破膜缓冲液 200  $\mu$ L 重悬细胞; 分为 2 管 (100  $\mu$ L/管), 分别加入 IL-17A-PE 1  $\mu$ L, 和 Rat IgG PE 5  $\mu$ L 同型对照, 暗处孵育 30 min。以破膜缓冲工作液 2  $\mu$ L 洗涤细胞 1 次, 离心, 加 2%FBS 400  $\mu$ L 重悬, 进行流式细胞检测。

**1.7.4 血清 IL-17A, IL-6 水平的检测** 无菌抽取外周静脉血 2 mL 加入普通干燥试管中, 于留取标本后 30 min, 2 500  $r \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min, 离心半径 8 cm。用移液器将上清液移入 1 mL 离心管中, -20  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中冻存待用。按试剂盒说明书要求, 采用 ELISA 检测标本中 IL-17A, IL-6 水平。

**1.7.5 血清 hs-CRP, Hcy 水平的检测** 在治疗前和治疗满 3 个月后, 检测两组患儿血清中 hs-CRP, Hcy 水平。采集患儿右手肘静脉血 3 mL, 静置后以 2 000  $r \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 离心半径 8 cm, 分离血清, 采用 ELISA 检测血清中 hs-CRP, Hcy 水平。

**1.7.6 不良反应情况** 记录患儿用药过程中出现的不良反应情况。不良反应发生率=不良反应例数/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.8 疗效判定标准** 参照《中医儿科临床诊疗指南·小儿癫痫(修订)》<sup>[10]</sup> 评定两组临床疗效。显效, 疗效 $\geq 70\%$ , 或发作频率减少 75%。有效, 疗效 $\geq 40\%$ , 而 $<70\%$ , 或发作频率减少 50%。效差, 疗效 $\geq 20\%$ , 而 $<40\%$ , 或发作频率减少 25%~50%。无效, 疗效百分数 $<20\%$ , 或发作频率减少 $<25\%$ 。

**1.9 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 统计分析软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较, 符合正态分布者用组间  $t$  检验, 经方差齐性检验, 方差齐者用  $t$  检验, 方差不齐者用校正  $t$  检验; 不符合正态分布者用非参数分析。计数及等级资料数据以频数(构成比)表示, 等级资料组间比较采用秩和检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患儿临床总疗效比较** 治疗后观察组临床疗效总有效率为 95.45% (42/44), 对照组为 80% (32/40), 观察组优于对照组 ( $\chi^2=5.80, P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 两组患儿治疗前后癫痫计分的比较** 与本组治疗前比较, 治疗后两组患者癫痫计分均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后与对照组比较, 观察组在癫痫计分明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组患儿治疗前后外周血 IgA, IgG, IgM 水平比较** 与本组治疗前比较, 观察组患儿血清中 IgA,

表 1 两组患儿临床总疗效的比较

Table 1 Comparison of total clinical efficacy after treatment between two groups

组别	例数	基本控制/例	显效/例	有效/例	效差/例	无效/例	总有效率/%
观察	44	4	29	9	1	1	95.45 <sup>1)</sup>
对照	40	1	18	13	7	1	80.00

注: 与对照组比较 <sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 6 同)。

表 2 两组患儿癫痫计分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of epilepsy scores before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	癫痫计分/分
对照	40	治疗前	4.32 $\pm$ 0.65
		治疗后	3.58 $\pm$ 0.89 <sup>1)</sup>
观察	44	治疗前	4.26 $\pm$ 0.62
		治疗后	3.02 $\pm$ 0.75 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较 <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较 <sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 3~5 同)。

IgG 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 血清 IgM 水平无明显改变。对照组患儿血清 IgA, IgG, IgM 水平无明显改变。治疗后与对照组比较, 观察组以上指标均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患儿外周血 IgA, IgG, IgM 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of peripheral blood IgA, IgG, IgM between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )  $g \cdot L^{-1}$

组别	例数	时间	IgA	IgG	IgM
对照	40	治疗前	1.02 $\pm$ 0.26	8.86 $\pm$ 0.76	1.59 $\pm$ 0.23
		治疗后	1.12 $\pm$ 0.28	8.90 $\pm$ 0.38	1.60 $\pm$ 0.25
观察	44	治疗前	0.98 $\pm$ 0.12	8.76 $\pm$ 0.68	1.64 $\pm$ 0.16
		治疗后	1.57 $\pm$ 0.22 <sup>1,2)</sup>	9.21 $\pm$ 0.87 <sup>1,2)</sup>	1.72 $\pm$ 0.26 <sup>2)</sup>

**2.4 两组患儿治疗前后 Th17, IL-6, IL-17A 水平比较** 与本组治疗前比较, 观察组 Th17, IL-6, IL-17A 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 对照组无明显改变。治疗后与对照组比较, 观察组患儿 Th17, IL-6, IL-17A 水平下降更明显 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 两组患儿 hs-CRP, Hcy 水平比较** 治疗前两组患儿 hs-CRP, Hcy 水平比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较, 治疗后两组患儿 hs-CRP, Hcy 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后与对照组比较, 观察组 hs-CRP, Hcy 水平降低明显 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.6 两组患儿不良反应发生情况比较** 对照组不良反应发生率高于观察组 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表4 两组患者Th17, IL-6, IL-17A水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of Th17, IL-6 and IL-17A levels between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Th17 细胞/%	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	IL-17/ng·L <sup>-1</sup>
对照	40	治疗前	4.34±0.21	24.05±2.86	25.26±1.78
		治疗后	4.17±0.57	22.80±2.75	24.59±1.93
观察	44	治疗前	4.63±0.32	23.20±2.58	26.25±1.54
		治疗后	2.09±0.16 <sup>1,2)</sup>	16.50±2.2 <sup>1,2)</sup>	18.56±1.42 <sup>1,2)</sup>

表5 两组患儿hs-CRP, Hcy水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of hs-CRP and Hcy levels between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	Hcy/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>
对照	40	治疗前	9.95±1.42	22.89±2.76
		治疗后	8.44±1.21 <sup>1)</sup>	18.41±2.42 <sup>1)</sup>
观察	44	治疗前	9.92±1.45	23.01±2.81
		治疗后	7.35±1.02 <sup>1,2)</sup>	14.25±1.84 <sup>1,2)</sup>

表6 两组患儿不良反应发生情况比较

Table 6 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	例数	嗜睡	健忘	胃肠道症状	肝损伤	不良反应发生率
对照	40	2(5.00)	4(10.00)	8(20.00)	5(12.50)	19(47.50)
观察	44	3(6.82)	1(2.27)	3(6.82)	3(6.82)	10(22.73) <sup>1)</sup>

小儿癫痫,该药作用通过控制谷氨酸递质活性,抑制大脑神经元放电过度,从而有效控制癫痫。但抗癫痫药物易对癫痫患儿消化系统、中枢神经系统、肝、肾产生不良反应,而中医中药治疗本病,辨证施治,标本兼顾,疗效显著且无明显毒副作用,优势明显。小儿癫痫属于中医学“痫病”“痫证”“羊痫风”的范畴。风、痰、瘀为该病临床常见病因,其中尤以痰为主。关于其病因病机,历代医家多有论述,《丹溪心法》指出,本证之发生“非无痰涎壅塞,迷闷孔窍”,说明癫痫与痰邪密切相关。而全面强直阵挛发作时多昏仆抽搐,口吐白沫,喉中痰鸣,目睛上视,舌红苔白腻,脉弦滑,中医辨证多属痰浊阻窍证。该证在小儿痰痫证中最为多见,治疗以祛痰为首要原则。王雪峰教授认为小儿癫痫实属痰邪为患,痰浊脾虚,治疗当重豁痰健脾之法<sup>[11]</sup>。辨证论治是中医基础理论的特色,而辨证分治,依证用药是临床上治疗癫痫的基本方法,并且中医药复方治疗癫痫在临床上已取得了满意疗效。涤痰汤出自《严氏济生方》,为全国中医药行业高等教育“十二五”规划教材《中医儿科学》<sup>[9]</sup>治疗痰痫证的处方,组方为石菖蒲、胆南星、法半夏、枳实、茯苓、人参片、竹茹、甘草片、生姜、大枣等,功专涤痰开窍。其

### 3 讨论

癫痫是慢性反复发作性短暂脑功能失调综合征,是小儿常见的神经系统疾病之一,频繁发作对患儿发育、心理及其家庭都带来极大的伤害。但抗癫痫西药作用靶点相对单一,不符合癫痫的多因素、多环节发病机制,其疗效也必然受到限制,并且在长期应用中还不可避免地出现一些不良反应,增加患者的痛苦。目前临床上常用丙戊酸钠治疗

中胆南星、半夏祛痰;枳实破痰、利膈;菖蒲开窍通心;竹茹清燥开郁;人参、茯苓、甘草补心益脾而泻火;生姜、大枣固护胃气。诸药共用,共奏豁痰开窍,祛邪扶正之功。

涤痰汤方中含有人参,现代药理研究证实,人参的主要有效成分为人参皂苷和人参多糖,还包括一些挥发性成分,有机酸及其酯、酶类、蛋白质、多肽类及维生素类等<sup>[12-13]</sup>。人参皂苷能很好地调节机体的免疫系统功能。人参皂苷的抗痫作用主要与炎性因子与离子通道的调节有关。大鼠癫痫模型中,人参皂苷能减轻神经退行性变的发作、炎症反应和癫痫持续状态下的最大渗透性,其通过增加癫痫大鼠大脑胼胝体区精氨酸酶-1蛋白的表达,降低诱导性一氧化氮合酶(iNOS)和IL-1 $\beta$ 等炎性因子的表达,抑制小胶质细胞的激活和极化,缩短了癫痫大鼠大发作的持续时间<sup>[14]</sup>。人参皂苷Rb<sub>1</sub>还可以降低Th17<sup>+</sup>T细胞的百分比<sup>[15]</sup>。现代药理研究亦表明,石菖蒲的主要有效成分石菖蒲挥发油则可影响大鼠脑组织超氧化物歧化酶及丙二醛的含量,从而减少氧自由基的生成,保护脑细胞<sup>[16]</sup>。吁诚铭等<sup>[17]</sup>发现,茯苓属利水消肿类中药,其提取的有效成分茯苓总三萜可剂量依赖性对抗最大电惊厥及戊

四唑诱发的癫痫。

癫痫病因复杂多样,目前免疫因素已成为癫痫的独立病因。近年来关于癫痫患儿神经元异常放电机制的研究认为,神经免疫调节网络失衡参与了癫痫的发病过程<sup>[18-19]</sup>。已经证实大量的癫痫病例具有自身免疫相关基础,对于这些病例,辅助性免疫治疗可以有效减缓、停止甚至逆转癫痫的发展<sup>[20]</sup>。随着对癫痫免疫机制的研究进一步深入研究,国内用大剂量人免疫球蛋白治疗难治性癫痫取得良效,推测其机制可能通过调节神经元兴奋性和免疫-神经-内分泌网络的平衡,达到显著的治疗效果<sup>[21]</sup>。国内有研究显示,癫痫儿童与健康儿童比较,IgA,IgG,CD8含量降低,提示着癫痫患儿体内存在免疫功能的异常<sup>[22]</sup>。同时有研究显示,癫痫患儿存在T细胞亚群失衡,Th17细胞是机体免疫防御反应中产生的具有分泌功能的T细胞亚群,成熟的Th17细胞能够分泌IL-17A,IL-6等细胞因子<sup>[23]</sup>。IL-17A是由淋巴细胞辅助T(T)细胞17亚群产生的典型细胞因子,有研究显示,无论是在脑脊液(CSF)还是癫痫患儿的外周血中,IL-17A的水平升高,IL-17A水平与发作频率和严重程度高度相关<sup>[24]</sup>。

本研究运用涤痰汤联合丙戊酸钠治疗癫痫患儿3个月后,与对照组比较,观察组癫痫计分、总有效率明显优于对照组,提示涤痰汤联合丙戊酸钠治疗痰浊阻窍型强直-阵挛性发作癫痫患儿能显著减少发作频率,缩短发作时间,改善脑电图,具有较好的临床疗效。本研究结果显示,涤痰汤联合丙戊酸钠治疗癫痫患儿3个月后,患儿血清中IgA,IgG水平较本组治疗前有显著升高,治疗前后比较,差异均有统计学意义,提示涤痰汤可调节机体体液免疫功能。本研究通过对观察组治疗前和治疗后3个月的TH17,IL-17A,IL-6比较发现,观察组治疗3个月时TH17,IL-17A,IL-6较本组治疗前明显降低,提示涤痰汤可显著降低Th17及相关细胞因子的表达水平。观察组治疗3个月时患儿hs-CRP,Hcy水平下降更为明显,可知涤痰汤联合丙戊酸钠治疗痰浊阻窍型强直-阵挛性发作小儿癫痫可有效控制谷氨酸递质活性从而降低癫痫发生频率。本研究所用的涤痰汤方剂中含有人参,人参中所含的皂苷类可以起到提高胃肠道免疫力的作用,从而与西医的研究不谋而合。因此可以推断出,涤痰汤控制癫痫可能机制为通过扶正祛邪参与到机体内免疫因子的合成和释放,从而提高机体对外界不良刺激的抵抗能力,起到控制癫痫,保护脑组织的作用。同时在

治疗过程中,观察组患儿不良反应发生率较低,可知涤痰汤中生姜、大枣固胃气、降胃逆效果显著,显著降低胃肠道反应,石菖蒲、竹茹通心解郁,降低患儿嗜睡、健忘反应。表明了痰汤联合丙戊酸钠治疗痰浊阻窍型强直-阵挛性发作癫痫患儿具有降低丙戊酸钠副作用的效果。

综上,涤痰汤联合丙戊酸钠治疗痰浊阻窍型强直-阵挛性发作小儿癫痫具有一定的临床疗效,本研究也证实了涤痰汤方对于细胞、体液免疫的调节是有一定作用的,推测其可能的机制为补益类中药可提高机体免疫力,调节机体免疫功能从而调控免疫-神经-内分泌网络的平衡而减少癫痫发作,但相关的机制仍需进一步探究。但本研究受本院所收治样本量的局限,样本含量方面还存在一定的不足,因此确切的研究结论需在进一步扩大样本量的基础上进行深入论证。

#### [参考文献]

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册[M]. 2015修订版. 北京:人民卫生出版社,2015:11-12.
- [2] 常琳,王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(2):161-164.
- [3] 孟欣,张晓敏,代卫峰,等. 贾六金分期治疗儿童癫痫经验[J]. 中医杂志,2019,60(12):1015-1017.
- [4] 王亚雷. 马融教授治疗小儿癫痫验案举隅[J]. 长春中医药大学学报,2008,24(4):363.
- [5] 贺小梅. 自拟涤痰定痫汤治疗小儿癫痫29例观察[J]. 当代医学,2016,22(12):158-159.
- [6] 周莲芝,李静,陈春鹏,等. 涤痰汤加味治疗全面强直阵挛发作癫痫伴发认知功能障碍43例[J]. 实用医学杂志,2018,34(20):3474-3477.
- [7] 李东海. 涤痰汤联合奥卡西平治疗癫痫46例[J]. 河南中医杂志,2014,34(8):1594.
- [8] 吴西志,吴运畴. 星香涤痰汤治疗癫痫痰证临床疗效研究[J]. 中医临床研究,2015,7(19):89-90.
- [9] 汪受传,虞坚儿. 中医儿科学[M]. 9版. 北京:中国中医药出版社,2012:156-158.
- [10] 马融,刘振寰,张喜莲,等. 中医儿科临床诊疗指南·小儿癫痫(修订)[J]. 中医儿科杂志,2017,13(6):1-6.
- [11] 田洪亮,朱万青,黄伟,等. 王雪峰教授豁痰健脾论治小儿癫痫[J]. 中国中西医结合儿科学,2012,4(6):485-486.
- [12] 于雪妮,冯小刚,张建民,等. 人参化学成分与药理作用研究新进展[J]. 人参研究,2019,14(1):47-50.

- [13] 张翼轸, 张文驹, 穆青, 等. 人参化学成分的药理活性及其含量积累的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(20): 12158-12160, 12163.
- [14] 陆地, 边立功, 艾青龙, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 抑制癫痫大鼠大脑胼胝体区小胶质细胞激活和炎性因子表达的作用[J]. 神经解剖学杂志, 2016, 32(4): 452-458.
- [15] 陈伟. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> (G-rb<sub>1</sub>) 对实验性自身免疫性重症肌无力的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [16] 蒋征奎, 李晓, 陈卓. 石菖蒲挥发油对链脉佐菌素致大鼠痴呆模型学习记忆能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(2): 263-265.
- [17] 吁诚铭, 李金平, 胡先明. 茯苓皮提取物抑制癫痫活性作用[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1288-1290.
- [18] DE LANEROLLE N C, LEE T S, SPENCER D D, et al. Astrocytes and epilepsy [J]. Neurotherapeutics, 2010, 7(4): 424-438.
- [19] LIIMATAINEN S, LEHTIMAKI K, PALMIO J, et al. Immunological perspectives of temporal lobe seizures [J]. J Neuroimmunol, 2013, 263(1/2): 1-7.
- [20] PALACE J, LANG B. Epilepsy: an autoimmune disease? [J]. J Neurol Neurosurg Psych, 2000, 69(6): 711-714.
- [21] 罗向阳, 李平甘, 李栋方, 等. 免疫球蛋白治疗儿童癫痫的疗效及机制分析[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(3): 299-303.
- [22] 陈芳, 孙素真, 王丽丽, 等. 新型抗癫痫药物唑尼沙胺治疗癫痫儿童免疫功能的变化[J]. 中国综合临床杂志, 2015, 31(6): 506-508.
- [23] KORN T, BETTELLI E, OUKKA M, et al. IL-17 and Th17 cells [J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 485-517.
- [24] MAO L Y, DING J, MA Y, et al. Interictal interleukin-17A levels are elevated and correlate with seizure severity of epilepsy patients [J]. Epilepsia, 2013, 54(9): 142-145.

[责任编辑 张丰丰]