

癫痫散治疗难治性癫痫 50 例临床观察

路 辉* 王炎焱*

摘要 为了观察研究中药癫痫散治疗难治性癫痫的临床疗效。应用癫痫散添加、开放性自身对照法,观察难治性癫痫 50 例,观察时间 12~24 周。结果 12 周末,显效 22 例(44%),有效 8 例,总有效率 60%。16~24 周获类似的结果。癫痫散对各类癫痫发作均有较好效果,对全身强直痉挛性发作(GTCS)、失神发作(Abs)和 Lennox-Gastaut Syndrom(LGS)疗效更佳,脑电图(EEG)有明显改善。治疗前后各项实验室检查均未见有临床意义的异常变化。表明癫痫散对各类癫痫发作均有较好效果。

主题词 癫痫/中药疗法 @ 癫痫散

据国内流行病学调查^[1,2],癫痫患病率为 3.6%~4.4%,与文献报道中的发达国家近似。依此推算我国有癫痫病人 500 万左右,其中 70%~80%用相宜的抗癫痫药(AEDs)可使发作得以控制或明显减少,但仍有 20%~30%(约 120 万)的病人即使科学地应用常规 AEDs,如拉莫三嗪(Lamotrigine,LTG)等,但疗效都不令人满意,且副作用较大。我们根据中医基础理论结合现代临床研制出了中药癫痫散,治疗难治性癫痫取得了令人满意的疗效。

我们自 1995 年 6 月~1999 年 6 月应用本院药厂生产的癫痫散,采用添加、开放性自身对照法进行临床研究,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:按统一标准(见后)入选者共 50 例,男 38 例,女 12 例,年龄 37~66 岁,平均 52.2 ± 10.8 岁,病程 1~40 年,平均 18.6 ± 11.4 年,症状性癫痫 37 例,特发性 13 例。病因基本明确者 43 例(其中脑炎后遗症 12 例,头外伤 8 例,缺氧性脑病 22 例,脑出血术后 1 例),余 7 例原因未明,幼小时有高热惊厥史者 4 例。主要发作类型按 1981 年国际分类,复杂部分性发作(CPS)27 例,简单部分性发作(PS)6 例,全身强直痉挛性发作(TGCS)6 例,强直性发作(TS)1 例,失神发作(Abs)7 例,此外尚有 Lennox-Gastaut Syndrom(LGS)3 例,主要表现为不典型失神发作。有 8 例尚伴 1~2 型其他类型发作。

1.2 入选标准:(1)年龄 32~60 岁;(2)经临床/脑电图确诊;(3)曾接受 1~3 种相宜的常规 AEDs 治疗,

药量符合标准,至少有一项原 AED 血浓度在有效治疗范围内,发作仍每月至少有 2 次;(4)治疗前 3 个月有发作记录;(5)在添加癫痫散后,原 AED 剂量保持不变。

1.3 排除标准:(1)有严重器质性疾病、精神病或严重智能减低,以及进行性神经系统疾病者;(2)具有明显临床意义的实验室指标异常者;(3)原用 AEDs 超过 3 种者;(4)癫痫散治疗前 6 个月曾用过未上市的研究用药;(5)长期服用 AEDs 和避孕药以外的药物者,(6)有酒瘾或其他药瘾者;(7)妊娠或哺乳者;(8)不符合入选标准者。

2 治疗及观察方法

2.1 癫痫散用药方案:在原用 AEDs 剂量不变的基础上添加癫痫散(由远志、天麻、竹茹、葛根、石菖蒲、延胡索、水蛭等组成)。按原用 AEDs 中有无丙戊酸盐分为两组:(1)原 AEDs 中无丙戊酸盐组(32 例),癫痫散 200mg/次,2 次/日;(2)原 AEDs 中有丙戊酸盐组(18 例),癫痫散 100mg/次,2 次/日。2~4 周随诊 1 次。12~24 周为 1 个疗程。

2.2 观察指标:治疗前和治疗 2、4、6、8、12 周随诊时进行常规体检和神经系统检查,了解发作类型、次数、持续时间及不良反应,结合病人(或家属)的记录填写统一表格,治疗前和治疗第 4 周和 12 周时查血糖、尿常规、肝功能、肾功能等;治疗前和治疗 12 周时查脑电图(EEG)。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:以治疗前 12 周内病人的各种类型发作频度记录为基线,与加入癫痫散后(至少 12 周)的发作频度进行比较。显效为发作频度较基线减少 $\geq 70\%$,有效为发作减少 $50\% \sim 69\%$,效差为发作频度减少 $26\% \sim 49\%$,无效为发作频度变化在 $\pm 25\%$ 之间,恶化为发作频度增加 $> 25\%$ 。统计方法为配对 t 检验,百分数及卡方检验。

3.2 临床疗效:癫痫散治疗前 12 周各种类型癫痫发作总频度 3688 次/月,治疗 12 周后发作总频度 2077 次/月,较原基线平均下降 43.7% ($P < 0.05$)。发作频度下降 $\geq 50\%$ 占 60% ($P < 0.05$)。各型发作情况见附表,总有效率 60%,显效率 42%。对 GTCS、Abs 及 LGS 效果更佳。其中有 26 例观察时间为 16~24 周,

* 中国人民解放军第二一医院中医科,黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 45 号(150080)

收稿日期:2000-08-29;修回日期:2001-04-11

20 例疗效与治疗 12 周时相同(4 例显效,4 例有效,4 例效差,8 例无效);2 例 LGS 原无效,后有进步(有效);简单和复杂部分性发作者各 2 例原无效,现均为显效。显效率为 30.8%,总有效率 53.8%,与 12 周时疗效保持稳定($P>0.05$)。除一般疗效较好病例外,有 6 例效差、无效病例,自觉精神状态与心情好转。

附表 本组各型癫痫疗效比较(例)

	例数	显效	有效	效差	无效
SPS	6	2	1	2	1
CPS	27	5	7	6	9
GTCS	6	4	1	0	1
TS	1	0	0	1	0
Abs	7	7	0	0	0
LGS	3	3	0	0	0
总计	50	21	9	9	11

3.3 EEG 改变:癫痫散治疗前后曾进行 EEG 对照检查者 41 例,EEG 中度和重度异常者治疗前 20 例(48.8%),治疗后减为 6 例(14.6%),统计学有显著性差异($P<0.05$)。治疗后 EEG 有明显改进 15 例,其发作频率减少 $\geq 50\%$ 者有 12 例(80%),EEG 无明显变化者 10 例,其发作频率减少 $\geq 50\%$ 者 4 例($P<0.05$)。

3.4 副作用:有 3 例在第 4 周出现丙氨酸转氨酶(ALT)轻度增高,第 8~12 周复查恢复正常,原有 3 例用药前 ALT 轻度增高,用药后 1 例恢复正常,2 例无明显改变。血常规、尿常规、肾功能等治疗前后均未见异常改变。

4 讨论

本组病例符合难治性癫痫的标准,其难治指数均 ≥ 3 。癫痫症非自限性疾病,尤其是难治性癫痫自发性好转的可能性极小,因此采用开放性自身对照法观察的结果是可信的。

本组患者在服用癫痫散 12 周时各类癫痫发作总频度较治疗前 12 周发作总频度基线下降 43.7%($P<0.05$)。发作频度下降 $\geq 50\%$ 者为 60%,疗效显著。癫痫散对各型癫痫发作均有不同程度的效果,尤其对 GTCS、Abs 和 LGS 效果更佳,并且 12 周和 16~24 周相比疗效稳定。说明癫痫散不易产生耐药性,且作用类型广泛。有文献报道,EEG 与临床疗效似有一定相关性,本研究显示,EEG 中度和重度异常者治疗前 20 例(48.8%),治疗后减为 6 例(14.6%),统计学有显著性差异($P<0.05$)。治疗后脑电图有明显改进 15 例,其发作频率减少 $\geq 50\%$ 者有 12 例(80%);EEG 无明显变化者 10 例,其发作频率减少 $\geq 50\%$ 者有 4 例($P<$

0.05)。说明 EEG 与临床疗效呈正相关。

现代药理研究表明,远志、石菖蒲、天麻等具有抗叶酸的作用,同时可以抑制以谷氨酸为主的兴奋性神经递质的病理性释放,调控钠通道,稳定膜电位从而发挥其抗癫痫作用^[3]。水蛭可以抑制血液凝固,促进纤维蛋白原溶解,使血细胞淤积改善而降低血液粘稠度,加快微循环流速,促进机体对氧的利用;还抑制血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成,抑制血管平滑肌从收缩表型向合成表型转变,从而抑制血管平滑肌的增生和胶原分泌,使血管壁胶原含量下降^[4],提示水蛭可以明显改变脑血管动力学指标,缓解大脑皮层的异常放电,对难治性癫痫的预防及治疗具有重要的临床意义。中医认为,癫痫病的病因病机是痰瘀互结,故而神机错乱。远志、石菖蒲、天麻、葛根等具有安神、除痰、熄风、升阳的作用;延胡索、水蛭等有行气、活血、化瘀、通脉的作用。

总之,本研究用癫痫散作为添加剂,开放性自身对照临床观察的结果显示,癫痫散是一种广谱抗癫痫药物,对难治性癫痫疗效确切,副作用小,使临床对难治性癫痫的治疗增加了一种可供选择的药物。

参考文献

- 1 李世卓,周树舜,许克铭.中国六城市居民癫痫的流行病学调查.中华神经精神科杂志,1986,19:193-195.
- 2 沈鼎烈主编.临床癫痫学.上海:上海科技出版社,1994:4-5.
- 3 姚正森,李和淮,张森道.中药抗癫痫药理作用研究进展与综述.中国中医药信息杂志,1988,16:169-172.
- 4 张滔,杜蓝平,崔平,等.水蛭对血管成形术后平滑肌细胞增殖影响的实验研究.中国药理学杂志,1995,18:159-161.

合理应用“有毒”中药学术研讨会 将在京召开

近年来,许多以往公认无毒的常用中药被列为“有毒”中药,中药不良反应问题已引起医学界的极大重视,其监测工作纳入了法制化、规范化的管理轨道。合理应用“有毒中药”,减少和救治中药不良反应,关系到患者的安危,意义十分重大。本会议由中国中医研究院基础所主办,北京中医药大学北京中大东方医药科技发展有限公司协办(授教育学分),聘请著名中医药学家就“有毒中药”的概念、特殊疗效,中药不良反应的定义、分类、原因、预防、诊断、治疗、监督、管理方法,炮制、配伍与中药不良反应的关系,中药毒性研究方法介绍,中药临床前安全性评估及相关论文写作要求等关键问题作演说,欢迎中医药工作者和药品管理生产营销人员进行交流,可提供参展场所。来稿将择优刊登于正式出版的杂志。时间:2001 年 10 月 16~21 日,会务费:850 元/人(自费酌减,均含资料费)。地址:100029 北京市北三环东路 11 号 64 信箱 电话:(010) 64286311、64286997 吕老师,传真:64286997, E-mail: suyi7802@263.net