

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.09.012

柴贝止痫汤联合抗痫药物治疗痰气郁滞证耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作患者 34 例随机对照试验

孙江燕^{1,2}, 王潇慧³, 刘冲冲², 袁斯远⁴, 吴婧⁴, 刘金民⁴✉

1. 河南中医药大学, 河南省郑州市郑东新区龙子湖高校园区, 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院; 3. 青岛市中医医院; 4. 北京中医药大学东方医院

摘要 目的 评价柴贝止痫汤联合抗痫药物 (AEDs) 治疗耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作痰气郁滞证患者的疗效及安全性。方法 采用区组随机、安慰剂平行对照的临床试验设计, 纳入耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作痰气郁滞证患者, 随机分为治疗组 36 例和对照组 35 例。治疗组和对照组在原有 AEDs 上分别联合柴贝止痫汤或安慰剂, 每日 1 剂, 疗程 3 个月。比较两组不同时间癫痫发作频次、50% 应答率 (RR)、完全缓解率、利物浦痫性发作严重程度量表 (LSSS) 评分, 并进行安全性评价。结果 治疗 3 个月后治疗组发作频次、LSSS 评分低于对照组、完全缓解率高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗组 LSSS 评分下降幅度大于对照组 ($P < 0.01$)。治疗 2、3 个月后治疗组 50% RR 高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。未发现与柴贝止痫汤添加治疗相关的不良事件。结论 柴贝止痫汤联合 AEDs 可减少痰气郁滞证耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作患者的发作频次, 降低发作严重程度, 安全性好。

关键词 柴贝止痫汤; 耐药性癫痫; 难治性癫痫; 随机对照试验

近 30 年来临床已引入超过 15 种新型抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs)^[1], 但有研究显示, 我国 1 年、2 年、5 年活动性癫痫患者仍然增加了两倍以上^[2]。除基础治疗不足外, 耐药导致的癫痫反复发作是活动性癫痫患者增加的重要原因。中药柴贝止痫汤由经典名方定痫丸和柴胡加龙骨牡蛎汤加减化裁而成, 临床应用表明在 AEDs 基础上添加该方有助于改善耐药性癫痫反复发作^[3]。为进一步明确其疗效和安全性, 本研究以耐药性癫痫中常见的发作类型——伴意识障碍的局灶发作患者为研究对象, 以癫痫发作频次、癫痫发作的 50% 应答率 (response rates, RR) 及完全缓解率、利物浦痫性发作严重程度量表 (LSSS)^[4] 评分、不良事件发生率为评价指标开展规范的随机对照试验, 以期为其临床运用提供高质量临床证据。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 耐药性癫痫的疾病诊断标准参

照 2010 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 治疗策略委员会专项工作组发布的《耐药性癫痫的定义: ILAE 治疗策略委员会专项工作组共识性建议》^[5] 及 2015 年中国医师协会神经内科分会癫痫专委会发布的《耐药性癫痫中国专家共识》^[6]。伴意识障碍的局灶发作的发作类型诊断标准参照《临床诊疗指南—癫痫病分册 (2015 修订版)》^[7], 其中伴意识障碍的局灶发作对应指南中的复杂部分性发作。

中医“痫病”诊断标准采用《中医内科病证诊断疗效标准》^[8]。痰气郁滞证采用《24 个专业 105 个病种中医临床路径》^[9] 中痫病 (颞叶癫痫) 临床路径中痰气郁滞证诊断标准: 主要症状 (口、眼、手等局部抽搐而无突然昏倒, 或幻视, 或呕吐、多汗, 或言语障碍, 或无意识的动作等) 必备 1 项, 次要症状 (情志抑郁, 失眠多梦, 或觉喉中有物梗阻, 胸胁满闷, 痰多) 具备 3 项及以上, 参考舌脉 (舌淡红, 苔白腻, 脉弦滑) 即可辨证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述中西医诊断标准及中医辨证标准; 2) 年龄 ≥ 15 岁; 3) 入组时正在服用一种以上的 AEDs, 用药方案及血药浓度稳定; 4) 活动

基金项目: 国家自然科学基金 (81774277); 北京市科委首都特色项目 (Z161100000516105); 河南中医药大学优秀博士科研启动金项目 (RSBSJJ2019-25)

✉ 通讯作者: jmvip@vip.163.com, (010) 67689618

性癫痫且入组前 4 周内出现 ≥ 3 次伴意识障碍的局灶发作 (伴或不伴继发性全面发作); 5) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 具备手术适应症且愿意尝试手术治疗者; 2) 伴进行性中枢神经系统疾病或中枢神经系统占位病变者; 3) 合并严重心、肝、肾、内分泌、血液系统原发或继发性疾病者; 4) 伴各种原发或继发性神经精神疾病而不能配合临床观察者; 5) 妊娠期、哺乳期或在未来 3 个月内有妊娠计划的妇女; 6) 有酒精或其他药物成瘾史或滥用史者; 7) 同时接受其他药物临床观察者。

1.4 脱落标准

凡进入临床观察的患者, 无论何时因退出观察, 只要未完成治疗方案中规定的观察时限均视为脱落病例, 具体包括: 1) 不能坚持治疗者或自动提出退出试验者; 2) 疗程期内不再接受用药及检测而失访导致该病例不能按研究方案完成试验者。

1.5 资料来源

病例来源于 2017 年 5 月至 2018 年 10 月就诊于北京中医药大学东方医院、北京中医药大学第三附属医院和中国人民解放军总医院第一附属医院。采用区组随机化方法将受试者 1:1 纳入治疗组和对照组, 应用 SAS 9.3 软件运行 PROC PLAN 程序, 设定区组长度为 4, 产生受试者随机分配结果。本研究方案经北京中医药大学第三附属医院医学伦理委员会审查批准, 批件号 STKTPJ-BZYSY-2015-02。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均根据《抗癫痫药物应用专家共识》^[1] 中针对耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作的用药共识, 并参考《临床诊疗指南癫痫病分册 (2015 修订版)》^[2] 进行 AEDs 标准化用药。其中治疗组在原 AEDs 的基础上添加柴贝止痫汤, 对照组在原 AEDs 的基础上添加安慰剂。柴贝止痫汤处方: 北柴胡 12 g, 浙贝母 9 g, 法半夏 9 g, 天麻 15 g, 石菖蒲 9 g, 煅牡蛎 30 g, 地龙 6 g; 安慰剂成分: 食用色素、苦味剂等, 与柴贝止痫汤等剂量、同性状、同气味。均由北京康仁堂药业有限公司生产加工为中药免煎颗粒, 每剂制成 2 袋, 并由东方医院药学部质控管理, 依据随机分组方案, 将中药和安慰剂分别装入独立的不透明药袋中, 密封、编号, 按患者就诊顺序发放药物。服用方法: 早晚各 1 袋, 饭后温开水 100 ml 冲服。两组同期治疗 3 个

月。本研究只对患者设盲。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 基础资料 包括个人信息 (姓名、性别、年龄、文化程度、婚姻状况等) 和现病史 (发病年龄、病程、发作形式、发作时长、发病诱因、发病先兆、发作后症状、既往及当前用药方案、舌脉等)、既往史 (外伤史、手术史及相关基础疾病等)、出生史、家族史等。

2.2.2 癫痫发作频次、50% RR 及完全缓解率 发作频次以“月”为单位统计。50% RR 是指治疗后发作频次较基线期减少 $\geq 50\%$ 的患者例数与总例数的比率。完全缓解率是指治疗后从观察时点到观察结束再无发作的患者例数占总例数的比率。

2.2.3 LSSS 评分^[3] 用来评估受试者痫性发作的严重程度。量表共 12 个问题, 最高分之之和为 40 分, 量表总分 = (12 个问题得分之和) / 40 $\times$ 100; 若患者近 4 周内无癫痫发作, 则评分为 0; 若患者对 ≥ 4 个问题未进行回答, 则评分缺失; 若患者对第 1~3 题未进行回答, 则需计算出已答题目的平均分, 然后乘以 12 作为所有问题得分之和和计算量表总分。总分越高癫痫发作越严重。

2.2.4 安全性指标 监测血常规、肝功能、肾功能等实验室指标, 随时记录异常症状、体征, 明确不良事件发生例数, 计算不良事件发生率。不良事件发生率 = 研究中出现异常实验室检查结果或异常症状、体征 ≥ 1 次的例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.2.5 观测时点 入组患者基础资料于治疗前采集; 发作频次于治疗前、治疗 1 个月后、治疗 2 个月后、治疗 3 个月后采集; LSSS、血常规、肝功能、肾功能分别于治疗前、治疗 3 个月后采集; 患者异常症状、体征在试验中随时记录。

2.3 统计学方法

采用 Epidata 3.1 软件录入数据, SPSS 20.0 软件统计分析。疗效性指标评价采用符合方案集 (PPS) 分析, 即对符合试验方案要求并完成各项试验评估的患者数据纳入分析; 安全性指标评价采用安全性分析集 (SS) 分析, 即对应用试验组或对照组方案 ≥ 1 次的患者数据纳入分析。定性变量采用频率描述, 定量变量正态分布时采用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 非正态分布时采用中位数和四分位数间距 [$M (P_{25}, P_{75})$] 描述。统计分析时, 二分类变量、无序分类变量组内比较采用配对 χ^2 检验, 组间比较采用 χ^2 检验; 有序分类变量组内比较采用配对 χ^2 检验, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 定量变量正态分布时, 组内比较采用配对

样本 t 检验, 组间比较采用 t 检验或校正的 t 检验; 定量变量非正态分布时组内比较采用配对秩和检验, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。发作频次整体比较采用重复测量的方差分析, 组内、组间比较按照定量变量处理。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

本研究共纳入治疗组 36 例, 对照组 35 例。其中治疗组脱落 2 例 (原因分别为外地就医困难和电话无法接通); 对照组脱落 1 例 (原因为电话无法接通)、剔除 1 例 (原因为更换治疗方案采用迷走神经

刺激治疗)。最终治疗组为 34 例, 对照组为 33 例。

3.1 两组患者基础资料比较

表 1 示, 治疗组和对照组在性别、现用 AEDs 方面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余各指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者癫痫发作频次比较

表 2 示, 两组患者的发作频次在时间、时间与分组的交互作用上整体差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 在分组上整体差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示两组患者的发作频次随治疗时间的延

表 1 两组痰气郁滞耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作患者基础资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

基础资料	总计 (67 例)	治疗组 (34 例)	对照组 (33 例)	P 值
性别				
男 例 (%)	43 (64.18)	16 (47.06)	27 (81.82)	0.003
女 例 (%)	24 (35.82)	18 (52.94)	6 (18.18)	
年龄 岁, $M (P_{25}, P_{75})$	29 (22, 40)	31 (22, 48)	27 (22, 36)	0.390
婚姻状况				
未婚 例 (%)	33 (49.25)	15 (44.12)	18 (54.55)	0.392
已婚 例 (%)	33 (49.25)	19 (55.88)	14 (42.42)	
离异 例 (%)	1 (1.49)	0	1 (3.03)	
文化程度				
小学 例 (%)	4 (5.97)	3 (8.82)	1 (3.03)	0.087
初中 例 (%)	14 (20.90)	5 (14.71)	9 (27.27)	
高中 例 (%)	21 (31.34)	7 (20.59)	14 (42.42)	
大专及以上学历 例 (%)	28 (41.79)	19 (55.88)	9 (27.27)	
过敏史				
存在 例 (%)	2 (2.99)	1 (2.94)	1 (3.03)	1
否认 例 (%)	65 (97.01)	33 (97.06)	32 (96.97)	
既往史				
无 例 (%)	42 (62.69)	20 (58.82)	22 (66.67)	0.442
高热惊厥 例 (%)	9 (13.43)	4 (11.76)	5 (15.15)	
颅脑外伤 例 (%)	11 (16.42)	5 (14.71)	6 (18.18)	
脑炎 例 (%)	3 (4.48)	1 (2.94)	2 (6.06)	
手术史 例 (%)	6 (8.96)	5 (14.71)	1 (3.03)	
CO 中毒 例 (%)	2 (2.99)	2 (5.88)	0	
相关出生史				
存在 例 (%)	7 (10.45)	4 (11.76)	3 (9.10)	1
否认 例 (%)	60 (89.55)	30 (88.24)	30 (90.91)	
相关家族史				
存在 例 (%)	2 (2.99)	2 (5.88)	0	0.493
否认 例 (%)	65 (97.01)	32 (94.12)	33 (100)	
首发年龄 岁, $M (P_{25}, P_{75})$	14 (10, 23)	18 (10, 24)	13 (9, 17)	0.289
病程 年, $M (P_{25}, P_{75})$	13 (7, 21)	14 (6, 25)	13 (8, 18)	0.725
现用 AEDs				
苯妥英钠 例 (%)	4 (5.97)	1 (2.94)	3 (9.10)	0.031
丙戊酸 例 (%)	35 (52.24)	16 (47.06)	19 (57.58)	
卡马西平 例 (%)	29 (43.28)	14 (41.18)	15 (45.45)	
奥卡西平 例 (%)	26 (38.81)	11 (32.35)	15 (45.45)	
拉莫三嗪 例 (%)	9 (13.43)	4 (11.76)	5 (15.15)	
左乙拉西坦 例 (%)	12 (17.91)	10 (29.41)	2 (6.06)	
托吡酯 例 (%)	16 (23.88)	3 (8.82)	13 (39.39)	
唑尼沙胺 例 (%)	2 (2.99)	2 (5.88)	0	

注: CO, 一氧化碳; AEDs, 抗癫痫药物。

长出现明显差异,这种差异与两组治疗方案的不同有关。治疗前两组发作频次差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。治疗 1 个月、2 个月、3 个月后两组患者的发作频次均较本组治疗前减少 ($P < 0.05$)。治疗 1 个月、2 个月后两组间发作频次差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗 3 个月后治疗组的发作频次较对照组减少 ($P < 0.05$)。

表 2 两组痰气郁滞证耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作患者治疗前后不同时间发作频次比较 [次/月, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后
治疗组	34	4(3,6)	2.5(1,5)	2(1,4)	1(0,3)
对照组	33	4(3,5)	3(2,4)	3(2,4)	3(2,4)
Z 值		-1.010	0.279	-1.202	-2.568
P 值		0.312	0.780	0.229	0.010

3.3 两组患者癫痫发作 50% RR 比较

表 3 示,治疗组治疗 2 个月后与治疗 1 个月后的 50% RR 间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗 3 个月后较治疗 1 个月、2 个月后的 50% RR 升高 ($P < 0.01$);对照组治疗 1 个月、2 个月、3 个月后的 50% RR 之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 1 个月后治疗组与对照组的 50% RR 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 2 个月、3 个月后治疗组 50% RR 高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 两组痰气郁滞证耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作患者治疗后不同时间癫痫发作 50% 应答率比较 [例 (%)]

组别	例数	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后
治疗组	34	14 (41.18)	19 (55.88)	28 (82.35)
对照组	33	11 (33.33)	9 (27.27)	10 (30.33)
χ^2 值		0.440	5.635	18.481
P 值		0.507	0.018	<0.001

3.4 两组患者癫痫发作完全缓解率比较

表 4 示,两组组内治疗 1 个月、2 个月、3 个月后的完全缓解率之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 1 个月、2 个月后治疗组的癫痫发作完全缓解率较对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 3 个月后治疗组的癫痫发作完全缓解率较对照组升高 ($P < 0.05$)。

表 4 两组痰气郁滞证耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作患者治疗后不同时间癫痫发作完全缓解率比较 [例 (%)]

组别	例数	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后
治疗组	34	6 (17.65)	7 (20.59)	11 (32.35)
对照组	33	2 (6.06)	3 (9.09)	3 (9.09)
χ^2 值		1.178	0.955	5.482
P 值		0.278	0.328	0.019

3.5 两组患者癫痫发作严重程度比较

表 5 示,两组治疗 3 个月后的 LSSS 评分均较治疗前降低 ($P < 0.01$)。两组治疗前 LSSS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月后治疗组 LSSS 评分较对照组降低 ($P < 0.05$),治疗组 LSSS 评分降低差值较对照组增加 ($P < 0.01$)。

表 5 两组痰气郁滞证耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作患者治疗前及治疗后 3 个月 LSSS 评分比较 (分)

组别	例数	治疗前 (分, $\bar{x} \pm s$)	治疗 3 个月后 $M(P_{25}, P_{75})$	差值 $M(P_{25}, P_{75})$
治疗组	34	55.81 $\pm$ 11.46	36.25(0,42.5)	20(10,47.5)
对照组	33	50.83 $\pm$ 11.84	40(35,47.5)	10(7.5,15)
t/Z 值		-1.675	-2.223	-3.24
P 值		0.099	0.026	0.001

注: LSSS, 利物浦痫性发作严重程度量表。

3.6 安全性结果

在实验室检查方面,对照组有 2 例患者治疗前存在肝功能异常(其中 1 例给予规范抗癫痫治疗,1 例乙型肝炎患者给予抗癫痫治疗联合保肝治疗,3 个月后 2 例患者实验室指标均恢复正常);对照组有 2 例患者治疗前实验室指标正常,分别给予卡马西平、苯巴比妥联合唑尼沙胺治疗 3 个月出现转氨酶增高。治疗组 2 例患者治疗前存在肝功能异常(规范抗癫痫治疗 3 个月后 1 例恢复正常,1 例指标维持原水平)。

在异常症状、体征方面,对照组 1 名患者服用丙戊酸钠缓释片期间出现腰痛且影响睡眠,更换为奥卡西平后症状消失。治疗组患者无异常症状、体征发生。

本研究对照组纳入 35 例患者进行数据分析,不良事件发生率为 9%,治疗组纳入 36 例患者进行数据分析,未见明显不良事件发生。

4 讨论

耐药性癫痫是多因素影响的慢性复杂性疾病,临床研究各组间基线资料的差异可不同程度影响疗效、安全性评价的准确性。本研究基础资料统计显示,治疗组女性多于对照组。回顾流行病学数据,性别不影响癫痫发病率^[1],其差异主要在女性患者更易伴发抑郁、降低生活质量^[12-13],进而可能增加癫痫发作。本研究结果中显示,治疗组经过 3 个月周期治疗在发作频次、50% RR、完全缓解率、LSSS 评分上仍然优于对照组。基础资料统计发现两组患者在左乙拉西坦和托吡酯的用药频次上存在差异。近年来 Meta 分析显示,这两种药物在癫痫临床治疗中的总体疗效基本相当^[14]。由此认为,

性别和现用 AEDs 上的差异并未影响本研究结果的主要趋势, 两组患者具有可比性。

耐药性癫痫属中医学“痫病”范畴。古代医家对痫病病因、病机的认识历经了先秦两汉气机逆乱、脏气不平主要病机的提出, 晋隋唐时期风、惊、食致痫对病因学的丰富, 宋金元时期陈言“三因不同, 忤气则一”、刘完素“风痫乃热甚所致”、张从正“痫病乃肝经有热”、朱震亨“无非痰涎壅塞, 迷闷孔窍”等对病因、病机理论的充分发展, 到明清时期推崇从痰论治并认为风、火、惊、痰等多种病理因素均可与痰邪相兼为病。纵观历代病机沿革, 在诸多致病学说中, “痰”“气”能提纲挈领, 解释疾病复杂症状。重视“痰浊”“气机”及其与多种因素的交互作用, 对于诊治癫痫的反复发作非常重要。

团队前期采用公因子分析对耐药性癫痫最常见的类型颞叶癫痫展开中医证候研究, 结果显示痰气郁滞证是其主要证候^[3]。耐药性癫痫以气、痰为病理因素, 以络脉为物质基础。患者气机失常, 津液凝结成痰, 痰气胶着。病久伏于络脉, 伏于气络, 则全身气机运行不畅, 伏于血络, 则日久成瘀, 痰瘀互结。络脉细小遍布全身, 每遇情绪波动、外邪侵袭, 极易造成肝风内动, 引触痰浊上蒙清窍, 遂反复出现意识昏蒙、抽搐等症状。团队据此加减化裁出柴贝止痫汤用于临床, 方中柴胡疏肝透邪通畅全身气机, 和顺气血熄肝风以散痰郁, 为方中君药; 浙贝母、法半夏一寒一热化痰散结, 配以天麻熄风止痉, 三者化痰熄风共为臣药; 牡蛎平肝潜阳、重镇安神, 与浙贝母同用可专散痰结, 地龙清热熄风止痉, 加用可专善通络, 二者助力化痰通络, 共为佐药; 石菖蒲化湿豁痰、开窍醒神, 引药上行, 是为使药。全方痰气同治、熄风通络, 共奏醒神开窍之功。现代药理学研究^[4]显示, 柴贝止痫汤全方七味药物的主要有效成分均具有镇静、抗惊厥作用。

当前中医药防治癫痫临床研究多单纯统计发作频次而忽略国际通用的 50% RR、完全缓解率, 一定程度上阻碍了临床数据的荟萃分析。LSSS 评分是独立于发作频次, 对耐药性癫痫患者精神心理、生活质量有重要预测作用的影响因素^[17-18]。本研究结合癫痫发作频次、50% RR、完全缓解率、LSSS 评分 4 项指标能够全面评估柴贝止痫汤对耐药性癫痫痫性发作的疗效。

统计数据显示, 治疗组治疗 3 个月后, 其发作频次与对照组差异有统计学意义; 治疗周期内治疗

组的 50% RR、完全缓解率均呈逐渐上升趋势, 治疗 3 个月后分别可达 82.35%、32.35%, 而对照组的 50% RR、完全缓解率上升趋势不明显, 治疗 3 个月后分别为 30.33%、9.09%, 治疗周期内对照组治疗无法改善 50% RR、完全缓解率, 而治疗组在治疗 2 个月、3 个月后能够改善患者的 50% RR 且优于对照组, 治疗 3 个月后的完全缓解率虽较治疗 1 个月差异无统计学意义, 但优于对照组。该结果表明, 柴贝止痫汤添加 AEDs 在有效降低痰气郁滞证耐药性癫痫伴意识障碍的局灶性发作的发作频次上优于单纯 AEDs, 其疗效随治疗时间延长而增强, 并且能在一定程度上实现痫性发作控制。

治疗期内两组 LSSS 评分呈下降趋势, 两种治疗方案均可降低癫痫发作的严重程度。治疗 3 个月后治疗组较对照组 LSSS 评分降低, 且其降低幅度大于对照组。结果表明, 柴贝止痫汤添加 AEDs 在改善耐药性癫痫伴意识障碍的局灶性发作的严重程度上优于单纯 AEDs。

当前耐药性癫痫患者通常选择两种或两种以上 AEDs 联合治疗, 且多联合二代甚至三代新型 AEDs。国内外研究曾报道, 耐药性癫痫患者 AEDs 治疗后的 50% RR 值为 44.23%^[19], 癫痫完全缓解率为 8%~13%^[20-21]。本研究中对对照组治疗后的 50% RR 值较之稍低, 完全缓解率基本一致, 其原因可能与两研究纳入患者的发作类型不同有关。而治疗组治疗后的 50% RR 值和完全缓解率优于以上既往研究结果。这一结果既肯定了 AEDs 治疗的有效性, 同时也表明了 AEDs 基础上添加柴贝止痫汤的优效性。本研究观察周期较短, 柴贝止痫汤添加治疗对耐药性癫痫痫性发作的控制能否保持仍需长期随访观察。

参考文献

- [1] GOLYALA A, KWAN P. Drug development for refractory epilepsy: the past 25 years and beyond [J]. *Seizure-Eur J Epilep*, 2017, 44: 147-156. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.022.
- [2] SONG P, LIU Y, YU X, et al. Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 426-436.
- [3] 郑香春, 李淑芳, 刘金民. 柴贝止痫汤单药及合并用药治疗难治性癫痫临床观察 [J]. *天津中医药*, 2012, 29(3): 224-227.
- [4] SCOTT-LENNOX J, BRYANT-COMSTOCK L, LENNOX R, et al. Reliability, validity and responsiveness of a revised scoring system for the liverpool seizure severity scale [J]. *Epilepsy Res*, 2001, 44(1): 53-63.

- [6] 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 耐药癫痫定义中国专家共识 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(7): 964-966.
- [7] KWAN P, ARZIMANOGLU A, BERG AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies [J]. Epilepsia, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [8] 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: 15-16.
- [9] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 22.
- [10] 国家中医药管理局医政司. 24 个专业 105 个病种中医临床路径 [J]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2011: 8-10.
- [11] 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): 56-65.
- [12] LUEF G, TAUBØLL E. Gender issues in epilepsy—difference in management of epilepsy [J]. Seizure, 2015, 28: 1-2. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.001.
- [13] GAUS V, KIEP H, HOLTKAMP M, et al. Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy [J]. Seizure, 2015, 32: 37-42. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.012.
- [14] BURKERT S, KENDEL F, KIEP H, et al. Gender differences in social support in persons with epilepsy [J]. Epilepsy Behav, 2015, 46: 205-208. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.041.
- [15] 黄从刚, 卞红强, 罗正利, 等. 左乙拉西坦和托吡酯治疗癫痫疗效和安全性的系统评价 [J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(5): 499-503.
- [16] 李淑芳, 郑香春, 刘金民. 颞叶癫痫中医症状及证候分布规律初探 [J]. 山东中医杂志, 2013, 32(12): 870-872.
- [17] 高学敏. 中药学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 77, 356, 399, 409, 411, 421.
- [18] SMITH DF, BAKER GA, DEWEY M, et al. Seizure frequency, patient-perceived seizure severity and the psychosocial consequences of intractable epilepsy [J]. Epilepsy Res, 1991, 9(3): 231-241.
- [19] HARDEN CL, MAROOF DA, NIKOLOV B, et al. The effect of seizure severity on quality of life in epilepsy [J]. Epilepsy Behav, 2007, 11(2): 208-211.
- [20] 张鲁. 难治性癫痫临床特点及疗效分析 [D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [21] MUNGER CLARY H, CHOI H. Prognosis of intractable epilepsy: is long-term seizure freedom possible with medical management? [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011, 11(4): 409-417.
- [22] 高阳. 难治性癫痫药物治疗与手术治疗效果对比 Meta 分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2014.

Chaibei Zhixian Decoction (柴贝止痫汤) Combined with Anti-epileptic Drugs in Treating 34 Patients with Drug-resistant Focal Epilepsy and Disturbance of Consciousness of Phlegm-qi Constraint and Stagnation Pattern: A Randomized Controlled Trial

SUN Jiangyan^{1,2}, WANG Xiaohui³, LIU Chongchong², YUAN Siyuan⁴, WU Jing⁴, LIU Jinmin⁴

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine; 3. Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital; 4. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the effectiveness and safety of *Chaibei Zhixian Decoction* (柴贝止痫汤) combined with anti-epileptic drugs (AEDs) for the treatment of patients with drug-resistant focal epilepsy (DRFE) and consciousness disturbance of phlegm-qi constraint and stagnation (PQCS) pattern. **Methods** A block randomized, placebo-controlled parallel trial was designed. PQCS patients with consciousness disturbance of PQCS pattern were randomly divided into treatment group (36 cases) and control group (35 cases). Based on the conventional AEDs, *Chaibei Zhixian Decoction* was administered in treatment group while placebo was given in control group, one dose per day for 3 months. The frequency of seizures, the 50% response rate (RR), the complete remission rate, and the Liverpool seizure severity scale (LSSS) scores were compared between groups at different time points, and the safety of the interventions was evaluated. **Results** After 3-month treatment, the frequency of seizures and the LSSS score of the treatment group were significantly lower than those of the control group, while the complete remission rate of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$); the LSSS score of the treatment group decreased more than that of the control group ($P < 0.01$). The 50% RR of the treatment group was significantly higher than that of the control group when assessed after 2-month treatment and after 3-month treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). No adverse events in relation to the add-on therapy of *Chaibei Zhixian Decoction* were found. **Conclusion** *Chaibei Zhixian Decoction* combined with AEDs can decrease the frequency of seizures and reduce the severity of seizures in DRFE patients with consciousness disturbance of PQCS pattern, and is safe.

Keywords *Chaibei Zhixian Decoction* (柴贝止痫汤); drug-resistant epilepsy; refractory epilepsy; randomized controlled trial

(收稿日期: 2020-08-03; 修回日期: 2020-10-14)

编辑: 叶 晨