

癫痫宁片作为添加治疗对癫痫发作严重程度的影响

何丽云¹ 李润今² 刘祖发³ 任 惠⁴ 刘金民⁵ 张凤山⁶ 吴建中⁷ 刘 健⁸
文天才¹ 闫世艳¹ 李 心¹ 赵 霞³ 乔大伟⁶ 甄 瑾² 李得民⁵ 木崇仙⁴

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街16号, 100700; 2. 内蒙古自治区医院;
3. 中国中医科学院望京医院; 4. 昆明医学院第一附属医院; 5. 北京中医药大学东方医院;
6. 内蒙古自治区通辽市医院; 7. 中国抗癫痫协会; 8. 昆明中药厂有限公司)

[摘要] **目的** 观察中成药癫痫宁片作为添加治疗, 对癫痫患者发作严重程度的影响。**方法** 采用前瞻性多中心随机对照试验设计, 206例癫痫患者在西医抗癫痫治疗基础上, 试验组137例用癫痫宁片, 对照组69例用癫痫宁安慰剂, 用《成人癫痫发作严重程度量表》进行评分及对伴随症状评分。**结果** 在治疗3个月末, 用癫痫发作严重程度总分与基线变化差值的协方差分析的比较, 试验组与对照组比较有统计学差异($P < 0.01$)。两组患者治疗前后伴随症状评分比较, 不省人事、全身惊厥抽搐、预感、癫狂、胸闷、眩晕等评分差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 癫痫宁片作为添加治疗, 对癫痫病的发作严重程度有确切疗效。

[关键词] 癫痫; 癫痫宁片; 癫痫发作程度

Influence of Dianxianning Tablet as an Added Medicine on the Severity of Epileptic Paroxysm

HE Liyuan¹, LI Runjin², LIU Zufa³, REN Hui⁴, LIU Jinmin⁵, ZHANG Fengshan⁶, WU Jianzhong⁷, LIU Jian⁸, WEN Tiancai¹, YAN Shiyan¹, LI Xin¹, ZHAO Xia³, QIAO Dawei⁶, ZHEN Jin², LI Demin⁵, MU Chongxian⁴

(1. Institute of Basic Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. People's Hospital of Inner Mongolian Autonomous Region; 3. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. The First Attached Hospital of Kunming Medical College; 5. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 6. Tongliao Municipal Hospital, Inner Mongolian Autonomous Region; 7. China Association Against Epilepsy; 8. Kunming Chinese Medicine Co., Ltd)

ABSTRACT **Objective** To observe the influence of Dianxianning Tablet (Herbal patent medicine for epilepsy) as an added medicine on the severity of epileptic paroxysm. **Methods** By using the prospective multi-centered randomized-controlled trial design, 206 cases were treated with anti-epilepsy drugs, based on which, the experimental group with 137 cases in it was administered Dianxianning Tablet and the control group with 69 cases was given Dianxianning placebo. The Scale of Severity of Epileptic Paroxysm for Adult Patients was applied to score the epileptic paroxysm and accompanied symptoms of the patients. **Results** By the end of the 3rd month of treatment, the comparison between the total score of epileptic paroxysm and the analysis of covariance of the baseline changing difference showed a statistical difference between the experimental and control groups ($P < 0.01$). The comparison of the scores of accompanied symptoms of the two groups before and after treatment, and scores of loss of consciousness, whole body convulsion, premonition, manic and depression, chest stuffiness, and dizziness showed statistical difference ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** Dianxianning Tablet, as an added medicine for epilepsy, is effective in relieving the severity of epileptic paroxysm.

Key Words Epilepsy; Dianxianning Tablet (Herbal patent medicine for epilepsy); Severity of epileptic paroxysm

癫痫是世界范围常见的神经系统疾病, 仅次于脑血管病而位居神经系统常见病的第2位。我国患病率约为0.5%, 现有癫痫患者约600万人, 且每年约有65万~70万新病例出现。其中约75%通过常规的一线抗癫痫药物可获得满意疗效, 约25%为难治性癫痫^[1]。中医认为, 风、火、痰、瘀、虚为癫痫的主要病机, 在经过四诊八纲辨证的基础上确定治则和方药, 治疗癫痫立足于从整体调节脏腑功能, 平衡阴阳, 其优势在于疗效的稳定性和药物的安全性^[2]。本研究将癫痫宁片作为添加治疗, 进行了多中心随机对照临床实验, 本文仅将癫痫宁

片添加治疗对癫痫发作严重程度影响的研究结果报道如下。

1 资料

1.1 一般资料

病例来源于2007年5月~2008年1月中国中医科学院望京医院(33例)、内蒙古自治区医院(70例)、昆明医学院第一附属医院(33例)、北京中医药大学东方医院(35例)、通辽市医院(35例), 共计206例, 应用中国中医科学院中医临床基础医学研究所临床评价中心研制的癫痫宁片添加治疗。本研究采用随机数字表法进行随机分组, 患者入组时由研究者电话申请随机号码后发放药物, 试验组与对照组比例为2

巢,分为试验组137例和对照组69例。试验组中男87例,女50例;平均年龄(33.99±15.05)岁,首次发病年龄(25.42±16.82)岁;平均身高(166.96±7.57)cm,平均体重(62.77±9.98)kg。对照组中男41例,女28例;平均年龄(33.90±16.30)岁,首次发病年龄(26.39±18.71)岁;平均身高(167.80±6.90)cm,平均体重(62.71±8.59)kg。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组病例在试验观察期内维持原治疗的西药多为卡马西平或丙戊酸钠,两组服用的药物种类和剂量之间差异无统计学意义。

1.2 诊断标准

诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定:①发作前患者往往有先兆,发作时突然昏倒,不省人事,两目上视,四肢抽搐,口吐涎沫,或有叫吼声,醒后如常人。②轻者,仅有突然神呆,面色苍白,或两目凝视,头向前倾,短时间即恢复正常。③反复发作,发无定时,发作时间长短不等,多数在数秒至数分钟即止,少数达数小时以上,苏醒后对发作情况一无所知。④脑电图检查异常。

西医癫痫发作临床分类参照国际抗癫痫联盟1981年修订的癫痫发作分类方案^[4]。

1.3 纳入标准

①符合上述中医癫痫诊断标准,中医辨证为风痰闭阻证(风痰上扰证)^[5],同时符合西医诊断为全身强直-阵挛发作或部分性发作发展至全身强直-阵挛性发作者^[6]。②正在服用一种抗癫痫西药,过去3个月内仍有2次以上(含2次)癫痫发作的既往患者;③年龄≥18岁;④均经脑电图检查证实有癫痫样放电;⑤愿意参加并有较好的依从性;⑥签署知情同意书。

1.4 排除标准

①合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重疾病;②有药物及酒精滥用史;③准备妊娠、妊娠或哺乳期妇女;④伴有活动性精神病患者等影响疗效或安全性判断者;⑤服用2种或2种以上抗癫痫西药者。

2 方法

2.1 治疗方法

药物来源:癫痫宁片由云南昆明中药厂有限公司生产(国药准字Z53020771),成分:马蹄香、石菖蒲、钩藤、牵牛子、千金子、缬草、甘松、薄荷脑等,每片相当于原药材1.62g。癫痫宁片安慰剂由昆明中药厂有限公司生产,规格、颜色气味与治疗药相同,成分为淀粉和糊精。

治疗方法:入组患者均为正在服用一种抗癫痫西

药的病例,癫痫仍有发作,治疗组添加中药癫痫宁片,对照组患者添加癫痫宁片安慰剂对照药,每次4片,每日3次,口服,两组总疗程均为3个月。于入组时填写患者基本资料和基线数据;治疗后第1、2、3个月各访视1次。

观察期患者维持原基础用药和服用方法,如果需要增加或减少西药剂量及种类者,需做详细记录。出现癫痫持续发作状态,要根据发作的情况进行及时处理,防止有生命危险。在观察期内出现感冒、腹泻或其他疾病应进行对症治疗,并做详细记录。如果患者既往正在服用其他抗癫痫中药,则停用15天之后再入组。

2.2 疗效观察

2.2.1 癫痫发作严重程度观察 针对发作时症见突然昏倒,不省人事(意识改变),四肢抽搐(全身惊厥),严重者伴有烧伤、烫伤、深度割伤、骨折、咬破舌头、甚至遗尿、发作持续等症,选用英国《成人癫痫发作严重程度量表》进行测评^[7]。

2.2.2 伴随症状量分标准 症状量化分级标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]中的相关症状评分方法拟定。胸闷、眩晕、头昏、神倦、失眠5项症状由正常、轻、中、重计为0、1、2、3分;喉中痰鸣、口吐涎沫、眼目上视3项症状按有无计为1、0分。

2.3 数据管理与统计学方法

数据管理及统计分析由中国中医科学院临床评价中心完成,负责盲法设计、现场设盲和盲底隐藏;设计数据库录入系统,由专人录入数据;委派特定监察员定期去各医院进行数据核查,填写监察记录表。数据锁定前与研究者和临床专家讨论,最后确定分析样本并揭盲。

统计分析用SAS11.0软件,所有统计检验均采用双侧检验。采用协方差分析(ANCOVA)模型对两组治疗前后变化值进行比较,此分析模型以基线得分为协变量,考虑分组、中心效应。并以此模型为基础,分别计算各组治疗前后的差值及两组差值之差的最小二乘均数(LSMEAN)及两组差值的95%可信区间。此外,为考察各中心的一致性,在上述协方差分析模型的基础上,增加一个含有中心与分组交互项的协方差分析模型,判断中心与分组间存在交互作用。

3 结果

因各种原因失访者10例,试验组8例,对照组2例,脱落率为7.55%。意向性分析(ITT)数据集有206例,符合方案集分析(PP)数据集196例。

3.1 两组患者癫痫发作严重程度比较

表1示,两组患者治疗后1、2、3个月总分均较治疗

表1 两组患者不同时间癫痫发作严重程度总分及其差值的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	总分		差值	
		ITT	PP	ITT	PP
试验组	治疗前	17.88±4.58	17.88±4.61		
	治疗后1个月	9.62±8.09*	9.53±8.13*	-8.26±7.97	-8.34±8.03
	治疗后2个月	9.29±7.45*	8.39±7.35*	-8.58±7.86	-9.32±8.64
	治疗后3个月	6.07±6.87*	8.91±7.27*	-11.80±7.43△	-12.09±7.37△
对照组	治疗前	17.71±4.73	17.64±4.75*		
	治疗后1个月	9.86±7.92*	9.57±7.84*	-7.86±8.07	-8.07±8.09
	治疗后2个月	9.20±7.46*	8.09±7.24*	-8.67±7.92	-9.55±8.65
	治疗后3个月	5.78±6.74*	8.63±7.17*	-8.80±8.25	-9.01±8.27

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组同时时间点比较,△ $P<0.01$

表2 治疗后患者癫痫发作严重程度总分与基线差值比较的协方差分析

变量	ITT		PP	
	F	P	F	P
基线	50.90	<.0001	53.21	<.0001
中心	0.01	0.9303	0.09	0.7683
治疗	7.92	0.0054	7.88	0.0055

表3 各中心患者治疗后癫痫发作严重程度总分与基线差值比较的协方差分析

变量	ITT		PP	
	F	P	F	P
基线	49.77	<.0001	52.95	<.0001
中心	0.00	0.9988	0.04	0.8363
治疗	1.07	0.3015	0.88	0.3498
中心*治疗	0.01	0.9141	0.05	0.8191

表4 两组患者治疗后癫痫发作严重程度总分与基线差值最小二乘均数和95%可信区间

组别	最小二乘均数		95%可信区间下限		95%可信区间上限	
	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP
试验组	-11.76	-12.03	-12.93	-13.22	-10.59	-10.84
对照组	-8.88	-9.14	-10.53	-10.79	-7.23	-7.49
差值	-2.88	-2.89	-4.90	-4.93	-0.86	-0.86

表5 两组患者治疗前后临床症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

症状	试验组		对照组	
	治疗前(138例)	治疗后(127例)	治疗前(70例)	治疗后(68例)
不省人事	0.97±0.17	0.37±0.49**	0.96±0.20	0.60±0.50**
全身惊厥抽搐	0.95±0.22	0.30±0.46**	0.89±0.32	0.53±0.50**
突然昏倒	2.84±1.02	3.02±1.57	2.69±1.07	3.06±1.50
遗尿	3.20±0.89	3.07±1.62	3.39±0.91	3.28±1.41
预感	1.75±0.59	1.35±1.00**	1.74±0.63	1.50±1.000*
持续时间	3.73±0.59	3.45±1.99	3.57±0.94	3.43±1.77
癫狂	0.79±0.93	0.12±0.45**	0.70±0.87	0.35±0.75**
胸闷	0.83±0.73	0.27±0.45**	0.90±0.76	0.34±0.54**
眩晕	0.61±0.72	0.16±0.37**	0.57±0.65	0.22±0.45**
头昏	0.80±1.00	0.28±0.73**	0.90±1.09	0.29±0.71**
神倦	1.09±0.73	0.35±0.57**	1.03±0.74	0.43±0.63**
失眠	1.10±0.41	1.01±0.20*	1.06±0.38	0.99±0.27
喉中痰鸣	0.54±0.50	2.69±4.07**	0.49±0.50	2.76±4.07**
口吐涎沫	0.75±0.44	2.77±4.02**	0.67±0.47	2.87±4.01**
眼目上视	0.93±0.22	2.94±4.00**	0.84±0.38	2.97±3.99**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

前有明显下降,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗3个月末,用差值的协方差分析方法,与对照组相比,试验组有统计学差异($P<0.01$)。

3.2 两组患者各中心疗效的差异性分析

把基线和中心作为干扰因素进行协方差分析的结果表明,治疗3个月后两组总分变化有统计学差异,癫痫宁片对减轻癫痫发作程度有确切疗效。考虑中心效应的协方差分析结果表明各中心疗效一致,无中心效应。扣除中心和基线影响后,两组治疗前后癫痫发作严重程度总分变化值的最小二乘均数(ITT)分别为-11.76和-8.88,治疗3个月后两组相对基线变化值的差值(试验组-对照组)为-2.88,其95%可信区间为[-4.90,-0.86],说明在降低癫痫发作严重程度的总分上,试验组优于对照组,试验组比对照组多降低4.90分。结果见表2~4。

3.3 两组患者治疗前后伴随症状评分比较

表5示,试验组治疗前后除突然昏倒、遗尿、持续时间3项改变无统计学意义外,其他症状如不省人事、全身惊厥抽搐、预感、癫狂、胸闷、眩晕、头昏、神倦、失眠在治疗后均有不同程度改善,差异有统计学意义($P<$

0.01或 $P < 0.05$) ; 对照组除突然昏倒、遗尿、持续时间、失眠外,其他症状如不省人事、全身惊厥抽搐、预感、癫狂、胸闷、眩晕、头昏、神倦在治疗后均有改善,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

3.4 安全性评价和依从性分析

治疗前后两组受试者的生命体征均无明显改变。试验过程中,只有对照组出现2例不良事件,为尿频、乏力和不明原因发热,其中1例因不良事件退出试验。所有入组患者都按时服药,除剔除和失访的病例外,服药率为100%。

4 讨论

癫痫病具有发作的突然性、短暂性、反复性和长期性四大特点,临床完全控制发作和治愈比较困难,癫痫药物治疗总的原则是早期、足量、持续、对症。目前有很多药物可供选择,但需要足够剂量控制癫痫发作,为了防止药物毒性反应,必需进行血药浓度监测。中医历代都认为癫痫病机复杂、症状繁乱,《古今医鉴·五痫》中记载:“发则卒然倒仆,口眼相引,手足搐搦,背脊强直,口吐涎沫,声类畜叫,食顷乃苏。”具有伏气病邪致病特点,未发则似常人,正气亏虚,诱因引动,才突然发病;若反复频繁发作,年幼患者可智力减退,甚至成为痴呆;成年患者多情绪不稳,易怒心烦,或焦虑抑郁;癫痫病位在脑,发作期毒邪蒙蔽清窍,常夹痰夹瘀,并与心肝脾肾等脏有关,休止期往往需要补益心脾,滋养肝肾。许多医家在治疗癫痫方剂中,自觉或不自觉地应用镇静、开窍、安神、解毒化瘀等药物,如《万病回春》中金箔镇心丸、《医宗金鉴》的清热镇惊汤、《婴童百问》的五痫丸、《医学心悟》的生铁落饮、《寿世保元》的加减导痰汤等,多以朱砂、天竺黄、牛黄、雄黄配珍珠、胆南星、琥珀、麝香、全蝎、蜈蚣、天南星、黄芩、黄连、大黄、龙胆草、芦荟、珍珠等,在临床治疗中,通过调脏腑以化伏邪,控制癫痫发作。以上名方一直在临床中辨证应用,但缺乏对疗效与适宜证型的研究证据。

本次研究中使用的是中成药癫痫宁片,该药是临床使用20多年的中药复方,具有豁痰开窍,熄风安神作用,用于风痰上扰型癫痫病,其中,主药马蹄香是败酱科缬草属植物,又名蜘蛛香。对蜘蛛香的研究表明^[8],其化学成分有挥发油成分、环烯醚萜成分等多种活性成分,药理活性对中枢神经有镇静催眠作用,还有抗菌、抗病毒、抗肿瘤等作用;石菖蒲是中医治疗癫痫的常用中药,所含活性物质对中枢神经有镇静作用,对部分中枢神经递质代谢有良好影响;钩藤具有很好的清热平肝、熄风定惊功效,能缓解平滑肌痉挛;辅以开郁醒脾的甘松、芳香开窍的薄荷脑,再佐以攻积、消痰的

牵牛子,安神镇静,祛风解痉的缬草,诸药合用,既能祛痰醒脾,芳香开窍,又能熄风止痉,缓解平滑肌痉挛,对癫痫发作时昏迷不省,四肢抽搐,咽中痰阻等症有很好的疗效。本研究结果表明癫痫宁片作为添加治疗,在减轻癫痫发作严重程度、缓解发作期各种常见症状等方面有确切的治疗作用,数据显示疗效优于单纯西药对照组。试验过程方案执行顺利,未出现与药物有关的安全性问题,患者依从性好。本研究试验过程中应用中央随机系统进行随机分配,并结合盲法与安慰剂的实施,避免了人为因素干扰,提高了研究质量和研究证据的可信度。

参考文献

- [1]朱权,袁贤瑞,孙之洞. 癫痫的流行病学与社会学分析和我国的研究现状及对策[J]. 山西医科大学学报(基础医学教育版), 2005, 7(2): 217-220.
- [2]张永全. 癫痫的中医药研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(1): 164-165.
- [3]中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 1993: 179-181.
- [4]Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes[J]. Epilepsy Res, 2006, 70(Suppl 1): 27-33.
- [5]孙伯,杨任民. 实用中西医结合神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999: 458-460.
- [6]中国人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[S]. 北京:人民军医出版社, 1987: 401-403.
- [7]O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JW. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale[J]. Epilepsia, 1996, 37(6): 563-71.
- [8]陈磊,郑清明,郑汉臣,等. 蜘蛛香的研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2002, 21(1): 8-11.

(收稿日期:2009-11-24;修回日期:2010-05-11)

[编辑:邓媛]

关于设立“北京展旭医学研究院分支机构 科研基地、课题项目”的通知

北京展旭医学研究院是专门从事医学研究的科研机构,拥有一大批专家、教授为顾问、专家委员、研究员。为贯彻“继承、创新、现代化、国际化”的中医药战略目标,发挥本院优势,带动基层共同发展,特面向全国各地设立分支机构、科研基地、课题项目。

1. 发展对象:各级医疗机构、康复、理疗、诊所、门诊部、科研院所等单位及相关科研人员。2. 设立分支机构名称:北京展旭医学研究院××省××市(县)分院、×××病科研基地、×××课题项目。3. 本院将为分支机构、科研基地、课题项目提供的支持:(1)批准后的分支机构、科研基地、课题项目,在成果转化、融资等方面,可优先获得本院的政策倾斜或资金扶持;(2)在本院官方网站刊载分支机构、科研基地、课题项目的特色,以供分支机构、科研基地、课题项目做宣传与推广;(3)向分支机构、科研基地、课题项目授予证书和铜牌;(4)分支机构、科研基地、课题项目的主要领导人纳入本院专家库,档案统一管理;(5)对符合相关条件的人员,协助解决职称、注册、学历等。

申请者请来函电索取申请表。联系地址:北京市丰台区丰管路4号,北京展旭医学研究院,联系人:张文智。联系电话:010-52204958、52204956(兼传真)、18611263638。电子邮件:bgs@acsyx.com。