

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.18.011

柴贝止痫汤加减联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫
痰气郁滞证 70 例对照研究聂莉媛¹, 王潇慧², 张青³, 刘金民^{4*}

(1. 北京市昌平区中西医结合医院, 北京市昌平区黄平路 219 号, 100096; 2. 青岛市中医医院 (青岛市海慈医疗集团);
3. 浙江省中医院; 4. 北京中医药大学东方医院)

摘要 目的 观察柴贝止痫汤加减辅助治疗难治性癫痫痰气郁滞证的临床疗效和安全性。方法 纳入难治性癫痫痰气郁滞证患者 70 例作为治疗组, 按性别、年龄、病程、发作类型 1:1 匹配对照组 70 例。对照组保持原有抗癫痫药物不变, 治疗组在保持原有抗癫痫药物的基础上给予柴贝止痫汤加减辅助治疗。两组疗程均为 12 周, 于治疗前及治疗 4 周、8 周、12 周比较两组患者癫痫发作频次、癫痫积分 (针对全面性强直-阵挛发作患者)、癫痫发作伴随症状积分及脑电图, 记录药物保留率及不良反应, 并评价临床疗效。结果 两组最终各纳入 66 例, 其中全面性强直-阵挛发作 37 个匹配组。治疗组患者治疗后不同时间点癫痫发作频次、癫痫积分、癫痫发作伴随症状积分均较治疗前下降 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 且与对照组同时间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。治疗 4 周、8 周、12 周后, 治疗组癫痫发作频次疗效、癫痫积分疗效、癫痫发作伴随症状积分疗效均优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。仅治疗组 1 例患者经治疗后脑电图由中度异常变成轻度异常, 其余所有患者的脑电图异常程度在治疗前后均未见明显变化; 两组均未发现严重不良反应; 两组间药物保留率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 柴贝止痫汤加减辅助治疗难治性癫痫痰气郁滞证患者可降低癫痫发作频率, 改善癫痫发作伴随症状。

关键词 难治性癫痫; 柴贝止痫汤; 痰气郁滞证

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 流行病学调查显示我国癫痫患病率为 7‰, 约有 900 万的癫痫患者, 且每年新增 20 万~40 万患者^[1], 而全球癫痫患者则约有 6500 万^[2]。癫痫患者的高死亡率多与外伤性脑损伤、癫痫持续状态、自杀、肺炎及癫痫猝死等有关^[3-4]。大约 30% 的癫痫患者在应用各种的抗癫痫药物后, 不能达到控制癫痫发作的最终目的, 且对抗癫痫药物耐药, 导致病程迁延, 进展为难治性癫痫^[5]。癫痫属于中医学“痫病”范畴。中医学认为, 痫病的发病以五脏虚损为本, 以郁、风、痰、火、瘀为标。发作期以邪实为主, 休止期以五脏虚损为主^[6]。课题组前期临床研究^[7]表明, 中药柴贝止痫汤对控制难治性癫痫发作有一定疗效, 能减少癫痫发作次数。本研究观察

中药柴贝止痫汤加减联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫痰气郁滞证的临床疗效及安全性, 并与单纯应用抗癫痫药物治疗进行匹配对照, 以期形成难治性癫痫的中医临床辨治方案。

1 资料

1.1 一般资料

治疗组病例来源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 2010 年 8 月至 2015 年 1 月于门诊就诊的难治性癫痫患者。对照组病例来源于中国人民解放军总医院第四医学中心医院癫痫中心 2014 年病例库。本研究采用个体匹配方法, 即以个体为单位, 按照性别、年龄、病程、发作类型为治疗组的每个病例选择 1 个对照, 按 1:1 形成匹配。

对照组观察病例的选择要求: 1) 与治疗组病例的性别相同; 2) 与治疗组病例的年龄差异为 ± 3 岁; 3) 与治疗组病例的病程差异为 ± 3 年; 4)

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81373586); 北京市国家中医重点专科辐射工程首都区域专科 (脑病科)

* 通讯作者: jmvip@vip.163.com

与治疗组病例的发作类型相同。按照以上 4 个配对条件为治疗组每 1 个病例选择 2 个对照作为备选,最后简单随机抽样选择 1 个对照作为对照组的研究对象。若对照组病例在观察周期内出现脱落,则换用另外 1 个备选的对照对象。本研究共纳入难治性癫痫病例 70 个匹配,其中全面性强直-阵挛发作 37 个匹配,失神发作 1 个匹配,简单部分性发作 1 个匹配,复杂部分性发作 5 个匹配,部分性继发全面性发作 14 个匹配,混合性发作 12 个匹配。治疗组 70 例患者中男 38 例,女 32 例;平均年龄 (32.70 ± 18.11) 岁;平均病程 (8.49 ± 8.47) 年。对照组 70 例患者中男 38 例,女 32 例;平均年龄 (31.74 ± 17.02) 岁;平均病程 (8.93 ± 7.99) 年。两组患者年龄、病程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断参照 2010 年国际抗癫痫联盟专项小组提出的新定义^[8]:对两种可耐受、选择恰当的抗癫痫药物(单药或联合)经足够疗程及剂量治疗后,仍未能控制发作。

中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]。中医辨证标准参照国家中医药管理局医政司颁布的《24 个专业 105 个病种中医临床路径》^[10]中痰气郁滞痰证标准。

1.3 纳入标准

1) 符合上述诊断及中医辨证标准; 2) 无进行性神经系统疾病或脑肿瘤。3) 患者或家属知情同意。

1.4 排除标准

1) 合并严重的心血管、肝、肾和造血系统、内分泌系统等疾病; 2) 合并各种神经精神病症(如精神分裂症、情感性障碍、病态人格)及其他神经系统器质性疾病所致的精神障碍。3) 伴有失语、失认或其他神经功能缺损症状不能配合调查者; 4) 妊娠、哺乳期妇女,或研究期内有妊娠计划者; 5) 同时参与其他临床研究。

1.5 剔除标准

1) 不符合纳入标准被误纳入者; 2) 用药后无任何检测记录者; 3) 治疗过程中加用其他药物,影响疗效和安全性评价者。

1.6 脱落标准

受试者无论何时因退出观察,或没有完成治疗方案中所规定的观察时限者。

1.7 中止试验标准

1) 出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止研究者; 2) 受试者发生了某些合并症、并发症或特殊生理变化,影响疗效和安全性判断者; 3) 受试者依从性差,使用药物达不到规定量的 80% 或超过 120% 者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组维持原有的抗癫痫药物治疗。治疗组在保持原有抗癫痫药物治疗的基础上,添加柴贝止痛汤加减治疗,每日 1 剂,水煎分早晚 2 次温服。柴贝止痛汤药物组成:北柴胡 12g,浙贝母 9g,法半夏 9g,天麻 15g,石菖蒲 9g,煅牡蛎 30g,地龙 6g。痰火扰神证,可加黄连、黄芩以清热解毒;血虚风动证,可加牡丹皮、白芍以养血祛风;风痰闭窍证,可加僵蚕并可加法半夏加量以祛风化痰;瘀阻脑络证,可加丹参、川芎以活血化痰;心脾两虚证,可加黄芪、当归以补益心脾;肝肾阴虚证,可加熟地黄、茯苓以补益肝肾;病程超过 5 年者,可加炒谷芽、炒麦芽以顾护脾胃。两组患者均以 4 周为 1 个疗程,共观察 3 个疗程。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 癫痫发作频次 分别于治疗前及治疗 4、8、12 周记录患者的癫痫发作频次。如患者在观察期中出现癫痫持续状态,记录临时治疗用药名称、时间、用量及次数。

2.2.2 癫痫积分 癫痫积分主要用于评价全面性强直-阵挛发作类型的患者在癫痫发作时症状的严重程度。参照《痫证诊断与疗效评定标准》^[11],观察患者意识状态、意识障碍持续时间、抽搐时间、强直时间、脑电图,采用计分法给各项计分。计分方法: 1) 意识状态:神志恍惚或迷蒙者(嗜睡)计 2 分;神志昏蒙(浅昏迷)者计 4 分;神昏(中度昏迷)者计 6 分;昏愦(重度昏迷)者计 8 分。2) 每次发作意识障碍持续时间: < 0.5 h,计 1 分; ≥ 0.5 h 且 < 1 h,计 2 分; ≥ 1 h 且 < 3 h,计 3 分; ≥ 3 h 且 < 6 h,计 4 分; ≥ 6 h 计 5 分。3) 强制持续时间: < 1 min,计 1 分; ≥ 1 min 且 < 5 min,计 2 分; ≥ 5 min 且 < 10 min,计 3 分; ≥ 10 min,计 4 分。4) 抽搐(阵挛)持续时间: ≥ 1 min 且 < 3 min,计 1 分; ≥ 3 min 且 < 10 min,计 2 分; ≥ 10 min 且 < 30 min,计 3 分; ≥ 30 min,计 4 分。5) 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。癫痫积分 = 意识状态计分 + 每次发作意识障碍持续时间计分 + 强直时间计分 + 抽搐时间计分 + 脑电图计分。

2.2.3 癫痫发作伴随症状积分 参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]、《中药新药临床研究指导原则》^[12] 相关要求制订。在治疗前及治疗 4、8、12 周由固定医务人员分别评定 1 次。

2.2.4 脑电图 于治疗前及治疗 12 周检查脑电图，分重度、中度、轻度异常和正常脑电图。

2.2.5 药物保留率 依据参考文献^[3]方法计算，药物保留率 = (同时期保持用药的患者总数 / 同时期受访的患者总数) × 100%。

2.2.6 安全性指标 分别于治疗前及治疗 12 周抽取患者静脉血，检测血常规、肝功能、肾功能，并观察用药期间有无其他不良反应。

2.3 疗效评价标准

2.3.1 癫痫发作频次疗效 参照《痫证诊断与疗效评定标准》^[11]，以患者治疗前 4 周发作次数为基线，观察治疗前后发作频次变化。采用尼莫地平法计算，发作减少 = [(治疗前发作频次 - 治疗后发作频次) / 治疗前发作频次] × 100%。1) 控制发作：治疗后未发作；2) 明显改善：发作减少 ≥ 75% 但 < 100%；3) 中度改善：发作减少 ≥ 50% 但 < 75%；4) 轻度改善：发作减少 ≥ 25% 但 < 50%；5) 无改变：发作减少 ≥ -25% 但 < 25%；6) 恶化：发作减少 < -25%。总有效率 = 控制发作 + 明显改善 + 中度改善。

2.3.2 癫痫积分疗效 参照《痫证诊断与疗效评定标准》^[11]，疗效百分数 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] × 100%。1) 基本控制：疗效百分数 ≥ 90%，或癫痫不再发作；2) 显效：疗效百分数 ≥ 70% 但 < 90%，或发作频率减少 75%；3) 有效：疗效百分数 ≥ 40% 但 < 70%，或发作频率减少 50%；4) 效差：疗效百分数 ≥ 20% 但 < 40%，或发作频率减少为 25% ~ 50%。5) 无效：疗效百分数 < 20%，或发作频率减少 < 25%。总有效率 = 基本控制 + 显效 + 有效 + 效差。

2.3.3 癫痫发作伴随症状积分疗效 参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]、《中药新药临床研究指导

原则》^[12]，疗效指数 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] × 100%。1) 临床控制：症状基本消失，症状积分减少 ≥ 95%；2) 显效：症状明显改善，症状积分减少 ≥ 70% 且 < 95%；3) 有效：症状有所好转，症状积分减少 ≥ 30% 且 < 70%；4) 无效：症状基本无好转或加重，症状积分减少 ≤ 30%。总有效率 = 临床控制 + 显效 + 有效。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析，计数资料用频数、百分率或构成比描述；符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差描述，符合偏态分布的用中位数 (P50) 描述。单向有序资料的比较，采用 Wilcoxon 秩和检验；率的比较采用 χ^2 检验；服从正态分布的计量资料采用配对 t 检验；不服从正态分布的计量资料采用配对设计的 Wilcoxon 符号秩和检验；重复测量且分差齐的计量资料采用两组重复测量资料的方差分析。假设检验统一使用双侧检验，设置双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

治疗组病例中有 1 例患者治疗未达 1 个疗程，但自觉疗效欠佳而脱落，2 例因外地患者未能按时复诊而脱落，1 例因经济原因脱落，共脱落 4 例，不纳入最终统计；对照组病例中有 3 例因未能取得联系或随访欠配合而脱落，2 例因自觉疗效欠佳而脱落，1 例因药物不良反应（皮疹）而脱落，共脱落 6 例，脱落病例均由与其相对应的对照组备选病例替代。最终两组分别纳入 66 例。

3.1 两组患者治疗前后不同时间癫痫发作频次比较

表 1 示，与本组治疗前比较，治疗组治疗 4 周、8 周及 12 周发作频次降低，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。且治疗组治疗 4 周、8 周及 12 周时癫痫发作频次显著低于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2 两组患者治疗后不同时间癫痫发作频次疗效比较

表 2 示，治疗 4 周、8 周、12 周，治疗组癫痫发作频次疗效优于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 两组难治性癫痫痰气郁滞证患者治疗前后不同时间癫痫发作频次比较 (次, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
治疗组	66	13.80 ± 38.15	7.30 ± 14.76* [△]	5.48 ± 8.81* [△]	4.73 ± 7.75* [△]
对照组	66	9.44 ± 8.38	6.55 ± 6.50	6.52 ± 6.84	5.95 ± 6.61

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.01$ ；与对照组同时间比较， $\Delta P < 0.01$

表 2 两组难治性癫痫痰气郁滞证患者治疗后不同时间癫痫发作频次疗效比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	控制发作	明显改善	中度改善	轻度改善	无改变	恶化	总有效
治疗组	治疗 4 周	66	5 (7.6)	5 (7.6)	25 (37.9)	15 (22.7)	16 (24.2)	0	35 (53.0)
	治疗 8 周	66	5 (7.6)	8 (12.1)	27 (40.9)	17 (25.8)	9 (13.6)	0	40 (60.6)
	治疗 12 周	66	11 (16.7)	14 (21.2)	22 (33.3)	8 (12.1)	9 (13.6)	2 (3.0)	47 (71.2)
对照组	治疗 4 周	66	3 (4.5)	4 (6.1)	14 (21.2)	16 (24.2)	29 (43.9)	0	21 (31.8)
	治疗 8 周	66	3 (4.5)	4 (6.1)	18 (27.3)	22 (33.3)	17 (25.8)	2 (3.0)	25 (37.9)
	治疗 12 周	66	3 (4.5)	3 (4.5)	25 (37.9)	16 (24.2)	16 (24.2)	2 (3.0)	31 (47.0)

3.3 两组患者治疗前后不同时间癫痫积分比较

表 3 示, 与本组治疗前比较, 治疗组治疗 4 周、8 周及 12 周不同时间点癫痫积分均显著降低 ($P < 0.01$), 对照组各时间点比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周、8 周及 12 周治疗组癫痫积分均低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗后不同时间癫痫积分疗效比较

表 4 示, 治疗 4 周、8 周及 12 周治疗组癫痫积分疗效均优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.5 两组患者治疗前后不同时间癫痫发作伴随症状积分比较

表 5 示, 与本组治疗前比较, 治疗组治疗 4 周、8 周及 12 周癫痫发作伴随症状积分均下降 ($P < 0.05$), 对照组各时间点比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗 4 周、8 周及 12 周癫痫发作伴随症状积分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.6 两组患者治疗不同时间癫痫发作伴随症状积分疗效比较

表 6 示, 治疗 4 周、8 周、12 周, 治疗组癫痫发作伴随症状疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.7 两组患者脑电图比较

治疗后仅有治疗组 1 例患者脑电图由中度异常变化成为轻度异常, 其余患者的脑电图异常程度在治疗前后均未见明显变化。

3.8 两组患者药物保留率比较

治疗组共脱落 4 例, 完成 66 例, 药物保留率为 94.3%; 对照组共脱落 6 例, 完成 64 例, 药物保留率为 91.4%。经 χ^2 检验, 两组间药物保留率的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.431$, $P = 0.512$)。

3.9 两组患者安全性评价

两组患者治疗前后的血常规、肝功能、肾功能均未出现明显异常。两组患者在观察周期内均未发

表 3 两组全面性强直-阵挛发作痰气郁滞证患者治疗前后不同时间癫痫积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
治疗组	37	8.51 $\pm$ 2.61	6.84 $\pm$ 2.54 ^{*△}	5.73 $\pm$ 2.61 ^{*△}	5.11 $\pm$ 2.60 ^{*△}
对照组	37	8.59 $\pm$ 2.10	7.86 $\pm$ 1.90	7.41 $\pm$ 2.20	6.97 $\pm$ 2.18

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 两组全面性强直-阵挛发作患者治疗后不同时间癫痫积分疗效比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	基本控制	显效	有效	效差	无效	总有效
治疗组	治疗 4 周	37	0	0	6 (16.2)	7 (18.9)	24 (64.9)	13 (35.1)
	治疗 8 周	37	3 (8.1)	0	8 (21.6)	14 (37.8)	12 (32.4)	25 (67.6)
	治疗 12 周	37	4 (10.8)	2 (5.4)	9 (24.3)	14 (37.8)	8 (21.6)	29 (78.4)
对照组	治疗 4 周	37	0	0	2 (5.4)	2 (5.4)	33 (89.2)	4 (10.8)
	治疗 8 周	37	1 (2.7)	0	1 (2.7)	5 (13.5)	30 (81.1)	7 (18.9)
	治疗 12 周	37	1 (2.7)	0	4 (10.8)	10 (27.0)	22 (59.5)	15 (40.5)

表 5 两组难治性癫痫痰气郁滞证患者癫痫发作伴随症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
治疗组	66	8.89 $\pm$ 2.79	7.55 $\pm$ 2.16 ^{*△}	6.38 $\pm$ 2.33 ^{*△}	5.56 $\pm$ 2.67 ^{*△}
对照组	66	8.73 $\pm$ 2.85	8.30 $\pm$ 2.56	7.63 $\pm$ 2.70	7.62 $\pm$ 2.57

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

表 6 两组难治性癫痫患者治疗后不同时间癫痫发作伴随症状积分疗效比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	治疗 4 周	66	0	0	8 (12.1)	58 (87.9)	8 (12.1)
	治疗 8 周	66	0	0	31 (47.0)	35 (53.0)	31 (47.0)
	治疗 12 周	66	0	9 (13.6)	26 (39.4)	31 (47.0)	34 (53.0)
对照组	治疗 4 周	66	0	0	0	66 (100)	0
	治疗 8 周	66	0	0	7 (10.6)	59 (89.4)	7 (10.6)
	治疗 12 周	66	0	0	3 (4.5)	63 (95.5)	3 (4.5)

生严重不良事件。

3.10 两组患者癫痫持续状态比较

两组患者治疗期间各有 2 例患者出现 1 次癫痫持续状态发作,控制癫痫持续状态临床用药均为地西泮静脉注射或肌肉注射,均未发生严重不良事件,两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

课题组前期进行了癫痫的病因病机中医文献及临床病历的回顾性研究,发现难治性癫痫的证候表现以肝郁气滞、风痰闭窍最为突出^[14-15]。难治性癫痫反复发作、病情缠绵,“痰”既是痫病发病的病因,又是痫病发病过程中的病理产物。肝郁日久,横克脾土,土不胜湿则水湿停聚而生痰。痫病之痰与一般痰邪不同,致痫之痰为“顽痰”,有随风气聚散、胶着难化等特征。风为阳邪,善行而数变,风邪致痫,则见发病急速,病情变化多端,易反复。痫病的发病不仅责之于肝郁气滞、肝风内动,还与痰气易聚易散有关,痰蒙脑窍、走窜经络为痫病发作的主要病机。柴贝止痫汤是在《伤寒论》柴胡加龙骨牡蛎汤及《医学心悟》定痫丸的基础上,结合多年临床经验,并得到王永炎院士和任继学名老中医的指导、完善,最终加减化裁而成,有疏肝理气、熄风化痰、醒神开窍之功。同时,在柴贝止痫汤的基础上,根据患者病情及证候变化及时变通,依此加减施治。研究结果证实,柴贝止痫汤加减辅助治疗难治性癫痫对癫痫发作频次、症状、伴随症状的改善均显著优于对照组,且随着疗程的延长,疗效更加显著。原因可能是由于难治性癫痫属于慢性疾病,患者的癫痫发作频率、发作严重程度、发作伴随症状、脑电图及自身体质的改善与调整需要一定的治疗时间,若疗程过短则会影响疗效。在观察周期内未发生严重不良事件,提示该方案较安全。

药物保留率是指一定观察期后继续使用初始治疗药物的患者例数与初始使用该药的患者例数的比例,是目前反映药物长期临床效果的最好指标,是

药物效果及安全性的综合体现。本研究中柴贝止痫汤药物保留率为 94.3%,提示患者对药物效果、安全性及对生活质量影响的总体认可程度高,便于临床推广应用。

本研究采用对照研究设计,较为便捷、可行,且不涉及伦理学问题。对照研究与队列研究相比,具有耗时较短、样本量需求及投入较小等优点。

由于本研究对照组的随访方式主要为电话随访,结果主要根据患者的主观记忆得到,所以可能存在回忆偏倚。另外,难治性癫痫发作类型多样,本研究中疗效评价标准不完善,癫痫计分主要用于评价全面性强直-阵挛发作类型,其他发作类型目前尚无统一的计分评价标准,未能进行疗效评价。今后进行难治性癫痫临床研究需进一步完善临床疗效评价体系,适度考虑纳入难治性癫痫患者工作和学习效率、生活质量量表、生活满意度量表等,开展大样本中西医随机对照的临床观察研究,提高难治性癫痫的临床诊疗水平。

参考文献

- [1] 王学峰. 神经系统发作性疾病与癫痫 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 9.
- [2] MOSHE SL, PERUCCA E, RYVLIN P, et al. Epilepsy: new advances [J]. Lancet, 2015, 385(9971): 884-898.
- [3] CHANG HJ, LIAO CC, HU CJ, et al. Psychiatric disorders after epilepsy diagnosis: a population-based retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e59999.
- [4] BROOKS-K, BATH KG, BERG AT, et al. Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy [J]. Epilepsia, 2013, 54(Suppl4): 44-60.
- [5] 沈雁文, 邹丽萍. 从精准医疗的角度看药物难治性癫痫 [J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(3): 282-285.
- [6] 王永炎, 张伯礼, 张允岭. 今日中医内科 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 183-203.
- [7] 王苏妹. 从痰气郁滞论治难治性癫痫的临床总结 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2011: 65-66.
- [8] KWAN P, ARZIMANOGLOU A, BERG AT, et al. Defini-

tion 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.

[J] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 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]. 2011: 8-40.

[11] 国家中医药管理局全国脑病急症协作组. 痫证诊断与疗效评定标准 [J]. 北京中医学院学报, 1993, 16(4): 13-17.

[12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原

则: 第 1 辑 [J]. 1993: 179-182.

[13] GUO J, LI C, WANG J, et al. Vanadium-Enriched cordyceps sinensis, a contemporary treatment approach to both diabetes and depression in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011: 450316. doi: 10. 1093/ecam/nea058.

[14] 刘金民, 江涛. 中医癫痫病证诊治标准化的思考 [J]. *中西医结合学报*, 2006, 4(6): 572-574.

[15] 李淑芳. 颞叶癫痫中医证候研究及柴贝止痫汤对癫痫大鼠 GABA_AR、NMDAR1 表达的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009: 67.

A Comparative Study on 70 Cases of Refractory Epilepsy with Phlegm Qi Stagnation Syndrome Treated with Modified *Chaibei Zhixian Decoction* (柴贝止痫汤) Combined with Antiepileptic Drugs

NIE Liyuan¹, WANG Xiaohui², ZHANG Qing³, LIU Jinmin⁴

(1. Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changping District, Beijing 100096; 2. Qingdao Chinese Medicine Hospital (Qingdao Haici Medical Group); 3. Zhejiang Traditional Chinese Medicine Hospital; 4. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of modified *Chaibei Zhixian Decoction* (柴贝止痫汤) in the adjuvant treatment of refractory epilepsy with phlegm qi stagnation syndrome. **Methods** A total of 70 patients with refractory epilepsy with phlegm qi stagnation syndrome were enrolled in the treatment group, and 70 patients were matched 1 : 1 into the control group according to gender, age, disease duration and attack type. The control group kept the original anti-epileptic drugs unchanged, and the treatment group was additionally given the adjuvant treatment of *Chaibei Zhixian Decoction*. Both groups were treated for 12 weeks. The frequency of seizures, epilepsy scores (for patients with generalized tonic-clonic seizures), epilepsy accompanying symptom score, and electroencephalogram (EEG) were compared between groups before treatment and after 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks treatment. The drug retention and adverse reactions were recorded, and the clinical efficacy was evaluated. **Results** The 2 groups were eventually included in 66 cases respectively, including 37 matched groups with comprehensive tonic-clonic seizures. The frequency of seizures, epilepsy scores, and epilepsy accompanying symptom scores at different time points in the treatment group were decreased than those before treatment ($P < 0. 01$ or $P < 0. 05$), and the differences were statistically significant when compared with the control group ($P < 0. 01$ or $P < 0. 05$). After 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks of treatment, the efficacy of the frequency of epileptic seizures, epilepsy scores, and epilepsy accompanying symptom score in the treatment group was superior to that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0. 01$ or $P < 0. 05$). Electroencephalogram (EEG) of only one patient in the treatment group changed from a moderate abnormality to a mild abnormality after treatment. The abnormalities of EEG in all other patients showed no significant changes after treatment. No serious adverse reactions were found in either group. There was no significant difference in drug retention rate between groups ($P > 0. 05$). **Conclusion** Modified *Chaibei Zhixian Decoction* can reduce the frequency of seizures and improve the symptoms associated with seizures in patients of refractory epilepsy with phlegm qi stagnation syndrome.

Keywords refractory epilepsy; *Chaibei Zhixian Decoction* (柴贝止痫汤); phlegm qi stagnation syndrome

(收稿日期: 2019 - 04 - 03; 修回日期: 2019 - 05 - 27)

编辑: 贾维娜