

复方丹参滴丸联合西药治疗外伤性癫痫 59 例临床观察

蒋莉娅¹ 黄继人^{2*} 戴建良² 唐志放² 房文峰²

(1. 无锡市第二人民医院, 江苏省无锡市中山路 68 号, 214002;

2. 无锡市中西医结合医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81000498)

* 通讯作者: 939598135@qq.com, 15061530537

[摘要] 目的 探讨复方丹参滴丸治疗外伤性癫痫(PTE)的疗效及作用机制。方法 将 118 例 PTE 患者随机分为治疗组和对照组各 59 例。对照组予常规抗癫痫对症治疗; 治疗组在此基础上加服复方丹参滴丸, 每次 10 粒, 每日 3 次。两组均 30 天为 1 个疗程, 治疗 3 个疗程。观察治疗前 30 min、发作时及治疗后患者血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)含量、脑电图(EEG)变化和临床疗效。结果 治疗组总有效率为 91.5%, 对照组为 80.0%, 治疗组明显优于对照组($P < 0.05$); 两组患者各时间点 EEG 变化差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗组治疗后血清 TNF- α 、IL-6 和 CRP 水平明显低于治疗前 30 min 和发作时, 且明显低于对照组($P < 0.05$); 对照组治疗前 30 min、发作时及治疗后的血清 TNF- α 、IL-6 与 CRP 水平之间均呈正相关($P < 0.05$), 治疗组治疗前 30 min、发作时及治疗后的血清 TNF- α 、IL-6 与 CRP 水平之间无明显相关性($P > 0.05$)。结论 复方丹参滴丸治疗 PTE 疗效确切, 但针对 EEG 表现为尖波、慢波和尖慢波者疗效无明显特异性, 其作用机制可能与其降低血清 TNF- α 、IL-6 与 CRP 值有关, 但 TNF- α 、IL-6 和 CRP 对其的敏感性不尽相同。
[关键词] 复方丹参滴丸; 外伤性癫痫; 脑电图; 炎症细胞因子; 炎症蛋白

Clinical Observation on Compound Danshen Dripping Pill for 59 Cases of Posttraumatic Epilepsy

JIANG Liya¹, HUANG Jiren², DAI Jianliang², TANG Zhifang², FANG Wenfeng²

(1. The Second People's Hospital of Wuxi City, Jiangsu Province 214002; 2. Wuxi Integrative Medicine Hospital)

ABSTRACT **Objective** To observe the efficacy and mechanism of Compound Danshen (Salvia) Dripping Pill on posttraumatic epilepsy (PTE). **Methods** Totally 118 cases of PTE were randomized into treatment group and control group with 59 in each. The control group was given anti-epilepsy routine therapy and the treatment group was added with Compound Danshen Dripping Pill, 10 pills each time, three times daily. One treatment course lasted for 30 days and the observation lasted for 3 courses. The therapeutic effect, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) and electroencephalogram (EEG) were observed 30 min before treatment, real onset, and after treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group and control group was 91.5% and 80.0% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in EEG at all time phases ($P > 0.05$). Compared with the level of 30 min before treatment and real onset, the serum level of TNF- α , IL-6 and CRP was significantly decreased after treatment in the treatment group, with significant difference between groups ($P < 0.05$). The serum levels of TNF- α , IL-6 and CRP were positively correlated before and after treatment and during epilepsy seizure in the control group ($P < 0.05$). There was no obvious correlation in the serum levels of TNF- α , IL-6 and CRP in the treatment group ($P > 0.05$). **Conclusion** Compound Danshen Dripping Pill is effective for PTE, but it has no obvious effect on the sharp wave, slow wave and sharp-slow complex wave in EEG. Its curative effect may be related to reducing the serum levels of TNF- α , IL-6 and CRP, but with vary sensitivity to TNF- α , IL-6 and CRP.

Keywords Compound Danshen (Salvia) Dripping Pill; posttraumatic epilepsy; electroencephalogram; inflammatory cytokines; inflammatory protein

癫痫具有发作的突然性、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。我国外伤性癫痫(posttraumatic epilepsy, PTE)占癫痫发病病因的 4%~53%, 其中重度颅脑创伤后癫痫的发病率高达 31%^[1-2]。有研究表明, 活血化瘀中药治疗 PTE 有效^[3]。复方丹参滴丸是常用的活血化瘀中药,

治疗 PTE 临床疗效确切^[4]。本研究旨在进一步探讨复方丹参滴丸治疗 PTE 的作用机制。研究方案经无锡市第二人民医院伦理委员会批准。

1 临床资料

1.1 一般资料

病例来源于 2011 年 2 月至 2012 年 6 月无锡市

第二人民医院脑科中心和无锡市中西医结合医院神经外科收治的急性中、重型脑外伤患者,共 118 例。根据随机数字表分为治疗组和对照组各 59 例。治疗组男 33 例,女 26 例,年龄 3~71 岁,平均年龄(36.2 ± 0.5)岁,病程 0.3~7.2 年,平均病程(1.5 ± 0.3)年,格拉斯哥评分(GCS)(11.2 ± 0.7)分;对照组男 31 例,女 28 例,年龄 7~69 岁,平均年龄(36.7 ± 0.4)岁,病程 0.5~7.1 年,平均病程(1.4 ± 0.3)年,GCS 评分(10.9 ± 0.3)分。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

参照 1989 年国际抗癫痫联盟制定的癫痫症和癫痫综合征的分类标准^[5];外伤后有典型的癫痫发作史,症状表现为发作性的意识丧失和全身抽搐,肌痉挛、肌强直、吐涎沫等,发作后如常人;头部 CT 或 MRI 早期可见高密度或高信号灶,血肿消除后可见低密度或低信号灶;脑电图(EEG)表现为尖波、慢波或尖慢波等。

1.3 纳入标准

符合癫痫诊断标准;有急性中、重型颅脑外伤史,伤后 1~12 h 入院,并且在伤后 7 天内继发癫痫,发作持续时间 5~180 min;伤前无明确的神经系统疾病史、癫痫病史或家族史;按照患者的发作类型,正规使用抗癫痫药物(AEDs)治疗,且血药浓度在有效范围内或已达常用最大剂量,抗癫痫治疗有效;签署知情同意书。

1.4 排除标准

既往有对丹参、三七或冰片等中草药或中成药过敏史,或有中药静脉滴注反应史者;外伤前合并心、脑血管疾病,肝、肾及造血系统等严重原发性疾病者;合并糖尿病者;其他部位严重外伤或颅内及其他脏器感染者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组予常规抗癫痫及对症治疗,选用丙戊酸钠片(湖南省湘中制药有限公司生产,国药准字 H43020874),每次 0.2 g,每 8 小时 1 次,严重者加服复方苯巴比妥溴化钠片(吉林省中研药业有限公司生产,国药准字 H22025189),每次 1 粒,每日 3 次。癫痫发作时用地西泮注射液(甘肃兰药药业集团有限责任公司生产,10 mg/支,国药准字 H62020554)10~20 mg(其中治疗组有 10 例,对照组有 19 例用到 20 mg),以 2~3 mg/min 速度立即静脉推注。治疗

组在对照组基础上,从确诊后第 2 天起,予复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司生产,国药准字 Z10950111),口服或鼻饲,27 mg/粒,10 粒/次,每日 3 次。两组均 30 天为 1 个疗程,3 个疗程后观察疗效。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)水平测定 两组均于治疗前 30 min、癫痫发作时及 3 个疗程后取外周静脉血 6 ml 用于测定 TNF- α 、IL-6、CRP。所有血样标本 3000 r/min 离心 15 min 后取血清,置于 -80℃ 保存备检。采用酶联免疫吸附法检测血清 TNF- α 和 IL-6 水平(试剂盒购自美国 SantaCruz 公司),免疫比浊法检测血清 CRP 水平(试剂盒购自上海宝曼生物公司)。

2.2.2 EEG 监测 两组均于治疗前 30 min、癫痫发作时及 3 个疗程后监测 EEG,采用国际 10/20 系统电极放置法,根据病情放置 32 或 64 导联,保持电极阻抗,对诊断或怀疑为颞叶和额颞叶癫痫患者加行蝶骨电极记录;监测过程中需记录至少 1 个清醒、2 个睡眠周期,并捕捉 1 或 2 次发作期。

2.3 疗效判定标准

疗效判定标准参考《癫痫外科学》^[6]制定。满意:癫痫发作完全消失(100%),除术后早期几次癫痫发作,或每年偶尔有一二次发作。显著改善:发作减少 75%以上。良好:发作减少 50%~75%。效差:发作减少 25%~49%。无改善:发作减少 <25%。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料比较用行有序、列有序的单向 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示,治疗组疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.2 两组患者不同时间血清 TNF- α 、IL-6 及 CRP 水平比较

表 2 示,治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-6 及 CRP 水平均较治疗前 30 min 和发作时明显降低,且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。

3.3 两组患者不同时间 EEG 比较

表 3 示,两组患者治疗后 EEG 与治疗前 30 min、发作时比较及两组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	满意	显著改善	良好	效差	无改善	总有效
治疗组	59	33(55.93)	11(18.64)	5(8.47)	5(8.47)	5(8.47)	54(91.53)
对照组	59	24(40.68)	10(16.95)	6(10.17)	6(10.17)	13(22.03)	46(77.97)

表2 两组患者不同时间血清 TNF- α 、IL-6 及 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6(pg/L)	CRP(mg/L)
治疗组	治疗前 30 min	59	3.88 $\pm$ 0.36	70.95 $\pm$ 2.29	26.35 $\pm$ 2.29
	发作时	59	4.97 $\pm$ 0.11	85.80 $\pm$ 3.38	39.42 $\pm$ 1.76
	治疗后	59	2.21 $\pm$ 0.17* Δ $\blacktriangle$	39.38 $\pm$ 3.01* Δ $\blacktriangle$	20.60 $\pm$ 1.89* Δ $\blacktriangle$
对照组	治疗前 30 min	59	3.79 $\pm$ 0.15	70.38 $\pm$ 3.31	26.54 $\pm$ 2.87
	发作时	59	5.43 $\pm$ 0.32	103.58 $\pm$ 4.71	49.34 $\pm$ 1.93
	治疗后	59	3.33 $\pm$ 0.13* Δ	53.58 $\pm$ 2.83* Δ	23.19 $\pm$ 2.61* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与本组发作时比较, $\Delta P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P<0.05$

表3 两组患者不同时间 EEG 结果比较(例)

组别	时间	例数	正常	尖波	慢波	尖慢波
治疗组	治疗前 30 min	59	0	25	18	16
	发作时	59	0	28	12	19
	治疗后	59	29	18	6	6
对照组	治疗前 30 min	59	0	19	21	19
	发作时	59	0	26	11	22
	治疗后	59	19	22	9	9

3.4 相关性分析结果

相关性分析结果显示,对照组治疗前 30 min、发作时及治疗后血清 TNF- α 、IL-6 与 CRP 水平之间均呈正相关($r=0.88, P<0.05$),治疗组治疗前 30 min、发作时及治疗后血清 TNF- α 、IL-6 与 CRP 水平之间无明显相关性($r=0.43, P>0.05$)。

4 讨论

复方丹参滴丸由丹参、三七及冰片组成,丹参、三七活血化瘀,冰片芳香开窍醒神。其中丹参能有效抑制 c-fos 基因、Fos 蛋白和胶质纤维酸性蛋白的表达,并且对神经元的异常放电有所抑制,达到抗癫痫的疗效^[7]。三七的有效成分三七总皂苷能降低神经细胞凋亡及坏死的百分率^[8]。冰片芳香开窍,引药上行,有促血脑屏障开放、明显提高治疗药物在脑部的浓度^[9]。本研究中,治疗组疗效明显优于对照组,证明活血化瘀开窍中药辅助治疗癫痫的有效性。

颅脑外伤会导致全身急性炎症反应,炎症级联反应引起大量促炎性细胞因子的释放^[10]。研究表明,TNF- α 、IL-6 水平能反映急性脑外伤患者病情严重程度,即脑外伤程度越重,TNF- α 、IL-6 水平越高,癫痫发作越快越严重;随着病情的好转,TNF- α 、IL-6 水平也随之下降^[11]。本研究结果显示,治疗组治

疗后血清 TNF- α 及 IL-6 均明显低于治疗前 30 min 和发作时,且明显低于对照组($P<0.05$)。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,在正常健康人外周血中含量很少^[12]。炎症、感染、组织损伤时,在细胞因子(如 IL-6、TNF- α 等)的刺激下,CRP 主要由肝脏生成,并可在其他组织局部,如神经细胞、单核细胞、淋巴细胞及动脉粥样硬化斑块内合成。CRP 水平变化在某种程度上反映了机体对损伤刺激的反应能力。本研究结果显示,治疗组患者治疗后血清 CRP 水平明显低于治疗前和发作时,且明显低于对照组($P<0.05$),提示复方丹参滴丸治疗 PTE 有效,可能与降低血清 CRP 水平有关。

CRP、TNF- α 和 IL-6 形成了一个相互调控的网络,CRP 的产生受促炎性细胞因子,特别是 IL-6 的调控,而 TNF- α 又能诱导 IL-6 的生成和分泌^[12]。本研究结果显示,对照组治疗前 30 min、发作时及治疗后的血清 TNF- α 、IL-6 与 CRP 水平之间均呈正相关($r=0.88, P<0.05$),与上述理论结果符合;而治疗组治疗前 30 min、发作时及治疗后的血清 TNF- α 、IL-6 与 CRP 水平之间无明显相关性($r=0.43, P>0.05$),提示复方丹参滴丸可能通过降低血清 TNF- α 、IL-6 和 CRP 水平治疗 PTE,但 TNF- α 、IL-6 和 CRP 对其的敏感性不尽相同。两组患者治疗前 30 min、发作时和治疗后 EEG 结果组间及组内比较,差异均无统计学意义,提示复方丹参滴丸治疗 PTE,针对 EEG 为尖波、慢波及尖慢波者,无明显特异性。

参考文献

- [1] Swartz BE, Houser CR, Tomiyasu U, et al. Hippocampal cell loss in post-traumatic human epilepsy[J]. Epilepsia, 2006, 47(8):1373-1382.

(下转第 47 页)

治疗前有 39 例 Fascin 蛋白表达阳性,治疗后 26 例转为阴性,转阴率为 66.67%。治疗组的转阴率显著高于对照组($P<0.05$)。

4 讨论

UC 是临床常见的一种疾病,发病率逐年升高,该病病程漫长,病情轻重不一,常反复发作,是消化系统的疑难病之一。该病因主要与肠道感染、免疫异常、遗传因素等有关,到目前为止,现代医学对该病的发病机制尚不十分明确,因此治疗缺乏规范及有效性^[6]。UC 属中医“泄泻”、“痢疾”、“腹痛”等范畴,其致病因素是湿邪,与肠、肝、肾关系密切,疾病初起以实证为主而见湿热内蕴之候,久则伤脾及肾。病位在肠,病在血分,活动期以湿热型最为多见,缓解期以本虚标实为多见,本虚为脾肾虚弱,标实以湿热为主。溃结灵方中白头翁、马齿苋苦寒,入大肠、肝、胃经,清热解毒、凉血止痢,为治痢要药;黄芩、黄连性味苦寒,入大肠经,功擅清热燥湿解毒,以除致病之因;白芍养血和营、缓急止痛;木香、槟榔、枳壳行气导滞;白术、陈皮、厚朴、白扁豆、神曲、薏苡仁、冬瓜子健脾化湿;升麻升阳举陷。该方诸药合用,共奏清热利湿健脾、调气血除痢之功。

DNA 酶 I 是一种有利于染色质分解和提高自身免疫性疾病易感性的内切核酸酶。Fascin 是由海胆的卵母细胞和体腔细胞的细胞浆中提取的一种肌动蛋白结合蛋白。近来有研究表明,Fascin 表达与 UC 疾病严重程度相关,其高表达的病灶始终在溃疡的边缘^[7]。本研究结果显示,DNA 酶 I、Fascin 蛋

白与 UC 关系密切,溃结灵方可以提高 UC 患者 DNA 酶 I 的活性,同时也可以使 Fascin 蛋白表达转阴,故溃结灵是一种治疗 UC 的有效药物,值得临床推广,其药物作用机制尚未完全清楚,有待于进一步研究。

参考文献

- [1]陈治水,危北海,张万岱.溃疡性结肠炎中西医结合治疗方案(草案)[J].中国中西医结合杂志,2004,24(11):1052—1055.
- [2]Biondi A, Zoccali M, Costa S, et al. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(16):1861—1870.
- [3]中华中医药学会脾胃病分会.溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009)[J].中国中西医结合杂志,2010,30(5):527—532.
- [4]中华医学会消化病学分会炎症性肠病协助组.对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J].中华消化杂志,2007,27(8):545—546.
- [5]沈海林. Fascin 蛋白在肾细胞癌中的表达及意义[D].沈阳:中国医科大学,2009:6—7.
- [6]Krag A, Israelsen H, von Ryberg B, et al. Safety and efficacy of Profermin(r) to induce remission in ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(15):1773—1780.
- [7]Qualtrough D, Smallwood K, Littlejohns D, et al. The actin-bundling protein Fascin is overexpressed in inflammatory bowel disease and may be important in tissue repair[J]. BMC Gastroenterol, 2011, 11:14.

(收稿日期:2012-07-06;修回日期:2012-09-23)

[编辑:邓媛]

(上接第 41 页)

- [2]丁成赞,赵永青,李志梅,等.448 例症状性癫痫的病因分析[J].中华神经外科杂志,2006,22(9):541—543.
- [3]蒋莉娅,唐志放,陈革.开窍醒神散治疗颅脑外伤伴发间脑癫痫的临床观察[J].中国误诊学杂志,2010,10(12):2856—2857.
- [4]蒋莉娅,黄继人,张卫东,等.复方丹参滴丸治疗颅脑外伤伴发间脑癫痫的临床研究[J].北京中医药大学学报,2011,34(9):645—648.
- [5]秦兵,段现来.解读国际抗癫痫联盟分类和术语委员会对发作和癫痫分类框架术语及概念修订的最新报告(2010)[J].中华神经医学杂志,2011,10(2):109—114.
- [6]谭启福.癫痫外科学[M].南京:南京大学出版社,1995:231—242.
- [7]刘玲,王维平,刘宝军.丹参对慢性癫痫模型大鼠脑电图及脑内 c-fos 和 GFAP 表达的影响[J].中成药,2006,28(11):1677—1679.

- [8]陈志刚,朱陵群,王席玲,等.三七总皂苷对大鼠海马神经细胞缺氧缺糖再给氧损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2008,14(5):55—58.
- [9]赵保胜,刘启德.冰片促血脑屏障开放与病理性开放的比较[J].中药新药与临床药理,2002,13(5):287—288.
- [10]Vezzani A, French J, Bartfai T, et al. The role of inflammation in epilepsy[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(1):31—40.
- [11]刘国军,黄建敏,李雪斌,等.炎症细胞因子、C 反应蛋白在脑外伤性癫痫中的变化及意义[J].山东医药,2012,52(9):39—40.
- [12]Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9709):132—140.

(收稿日期:2012-07-06;修回日期:2012-09-14)

[编辑:王利芬]