

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.19.011

临床研究

柴胡疏肝汤加浙贝母联合西药治疗
难治性癫痫 60 例临床观察何乾超¹, 陈炜^{*}, 刘泰¹, 胡跃强¹, 夏猛², 吴林², 黄德庆¹, 梁妮¹

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西壮族自治区南宁市东葛路 89-9 号, 530023; 2. 广西中医药大学科学实验中心)

摘要 目的 观察柴胡疏肝汤加浙贝母治疗难治性癫痫的临床疗效。方法 将 120 例难治性癫痫患者随机分为治疗组和对照组各 60 例。对照组根据不同发作类型选服常规剂量的抗癫痫西药。治疗组在对照组基础上予柴胡疏肝汤加浙贝母, 每日 1 剂, 早晚各 1 次。两组疗程均为 16 周, 随访 24 周, 于治疗前 8 周、治疗 8 周后、治疗 16 周后、随访期(疗程结束后每 8 周随访 1 次, 共随访 3 次)比较两组患者癫痫发作频率和脑电图异常率, 并于治疗 16 周后评价临床疗效。结果 治疗组临床总有效率为 88.33% 优于对照组的 76.67% ($P < 0.05$)。治疗后两组患者治疗与随访不同时间点平均癫痫发作的频次及脑电图异常率均较治疗前有下降 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗与随访不同时间点改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 柴胡疏肝汤加浙贝母治疗难治性癫痫效果显著, 可降低癫痫发作频率, 改善脑电图情况。

关键词 癫痫; 柴胡疏肝汤; 浙贝母

癫痫是一组脑部神经元高度同步化放电所致的短暂中枢神经系统功能失常综合征。虽然大多数癫痫患者经过规范药物治疗后可以得到较好控制, 但仍有高达 30% 的癫痫患者发作时难以控制, 并发展为难治性癫痫^[1]。难治性癫痫的治疗目前仍是临床上尚未完全解决的问题, 许多治疗措施都在探索中。我们采用柴胡疏肝汤加浙贝母治疗难治性癫痫取得了一定的临床疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

癫痫西医诊断标准: 参照国际抗癫痫联盟 (ILAE) 分类和名词委员会推荐的《癫痫发作的临床和脑电图分类标准》^[2] (1981 年) 与《癫痫及癫痫综合征的分类标准》^[3] (1989 年) 中有关癫痫的诊断标准: 1) 临床症状: 全身骨骼肌持续性收缩, 眼球上翻; 咀嚼肌收缩出现口强张, 随后强烈闭合, 牙关紧闭; 喉肌和呼吸肌强直性收缩致患者尖叫; 大小便失禁等; 上述症状具有发作性、短

暂性、重复性、刻板性共同特征; 2) 脑电图: 出现棘波、尖波、棘-慢或尖-慢复合波。

难治性癫痫诊断标准: 参照《难治性癫痫》^[4]: 频繁的癫痫发作, 每月至少发作 4 次以上; 应用适当的抗癫痫药物正规治疗且药物血浓度在有效范围内, 至少观察 2 年, 仍不能控制且影响日常生活; 无进行性中枢神经系统疾病或颅内占位性病变。

中医诊断标准: 参照《中医病证诊断疗效标准》^[5] 中有关“痫病”的诊断标准。症见: 发作时, 昏仆抽搐吐涎, 或有吼叫, 二便自遗, 平日情绪急躁, 心烦失眠, 口苦口干, 咯痰不爽, 舌质红, 苔白腻, 脉弦滑。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 就诊时已经使用过 2 种抗癫痫药物 (AEDs) 且疗效不佳, 包括两种情况: ①既往使用过 1 种 AEDs 治疗失败后替换第 2 种 AEDs, 且目前正在服用第 2 种 AEDs 情况下仍有发作; ②既往未用过 AEDs, 目前正在合用 2 种 AEDs 下仍有发作; 3) 活动性癫痫, 即 8 周的基线期内 ≥ 2 次发作 (癫痫发作类型不限); 4) 年龄 18 ~ 75 岁; 5) 无神经系统器质性损伤, 如脑

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅中医药科技专项 (GZPT13-10); 广西壮族自治区临床重点专科建设项目 (桂卫医发 2015 [5] 号)

* 通讯作者: chenwei8126@163.com, 13978824543

肿瘤、脑外伤等；6) 生命体征平稳，意识清楚，具备一定的表达能力；7) 签署知情同意书者。

1.3 排除标准

中枢神经系统疾病、肿瘤等器质性病变患者；合并有心血管、血液系统、内分泌系统等严重原发性疾病，或具有重要临床意义的实验室检查异常者（如肝、肾功能不全）；各种精神分裂症患者及其他精神性障碍患者；哺乳期、妊娠期妇女；同时接受其他药物临床观察者；酒精依赖，未戒断的吸毒患者。

1.4 一般资料

选择 2013 年 7 月至 2015 年 3 月在广西中医药大学第一附属医院脑病科门诊及住院部治疗的 120 例难治性癫痫患者，采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 60 例。治疗组中男 26 例，女 34 例；年龄 17 ~ 65 岁，平均 (40.47 ± 3.46) 岁；病程 3 ~ 9 年，平均 (4.25 ± 1.83) 年。对照组中男 23 例，女 37 例；年龄 18 ~ 64 岁，平均 (39.53 ± 3.62) 岁；病程 3 ~ 8 年，平均 (4.43 ± 1.58) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组：根据患者不同发作类型选服常规剂量的抗癫痫西药：部分性发作、强直性发作与部分性继发全身性发作口服卡马西平（每片 0.1 g，广东华南药业集团有限公司，国药准字 H44023982），每次 2 片，每日 3 次；全身强直、阵挛性发作与失神发作口服丙戊酸钠缓释片 [每片 500 mg，赛诺菲（杭州）制药有限公司，国药准字 H20010595]，每次 1 片，每日 2 次；肌阵挛发作口服左乙拉西坦 [每片 250 mg，UCB Pharma S. A.（比利时），批准文号：H20140642]，每次 1 片，每日 2 次。

治疗组：在对照组的基础上给予柴胡疏肝汤加浙贝母。组成：北柴胡 12 g，陈皮 12 g，川芎 9 g，麸炒枳壳 9 g，白芍 9 g，香附 9 g，炙甘草 6 g，浙贝母 12 g。每日 1 剂，水煎服，早晚各 1 次。

两组均治疗 16 周，随访 24 周，共观察 48 周，包括 3 个研究期：治疗 8 周前、治疗 8 周后、治疗 16 周后、随访期（疗程结束后，每 8 周随访 1 次，共随访 3 次）。两组均治疗 16 周后评价临床疗效。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 癫痫发作频次 记录两组患者基线期、治疗期、评估期、随访期两组患者的癫痫发作频次。

2.2.2 脑电图 观察两组患者基线期、治疗期、评估期、随访期脑电图的异常情况。

2.3 疗效判定标准

参考《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[4]：恶化：癫痫发作频率增加 $> 25\%$ ；无改变：癫痫发作频率降低 $-24\% \sim 25\%$ ；轻度改善：癫痫发作频率降低 $26\% \sim 50\%$ ；中度改善：癫痫发作频率降低 $51\% \sim 75\%$ ；明显改善：癫痫发作频率降低 $76\% \sim 100\%$ ；控制：癫痫未发作。总有效 = 中度改善 + 明显改善 + 控制。

2.4 统计学方法

采用 PEMS 3.2 统计软件。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示，两组间均数比较采用 t 检验，两组间计数资料和等级资料比较，分别采用 χ^2 检验和 Ridit 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前及治疗后不同时间癫痫发作频次比较

表 1 示，两组患者治疗期、评估期、随访期平均癫痫发作的频率均较治疗前下降 ($P < 0.05$)；治疗组患者治疗期、评估期及随访期各时间点癫痫平均发生次数均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前及治疗后不同时间脑电图异常率比较

表 2 示，两组患者脑电图异常率自治疗期开始均呈逐渐下降，且治疗组明显低于同时段对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者临床疗效比较

表 3 示，两组总有效率经 Ridit 分析 ($u = 2.03$, $P < 0.05$) 差异有统计学意义，治疗组优于对照组。

表 1 两组难治性癫痫患者治疗前及治疗后不同时间癫痫平均发作频次比较 (次, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 8 周后	治疗 16 周后	疗程结束后第 8 周	疗程结束后第 16 周	疗程结束后第 24 周
治疗组	60	24.88 $\pm$ 2.05	18.07 $\pm$ 0.88 * Δ	12.34 $\pm$ 0.54 * Δ	12.00 $\pm$ 0.49 * Δ	11.98 $\pm$ 0.38 * Δ	11.92 $\pm$ 0.26 * Δ
对照组	60	24.56 $\pm$ 1.28	20.87 $\pm$ 0.93	15.66 $\pm$ 0.68 *	14.32 $\pm$ 0.43 *	14.08 $\pm$ 0.48 *	13.96 $\pm$ 0.32

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

表 2 两组难治性癫痫患者脑电图异常率比较 [例 (%)]

组别	例数	治疗前	治疗 8 周后	治疗 16 周后	疗程结束后第 8 周	疗程结束后第 16 周	疗程结束后第 24 周
治疗组	60	54 (90.00)	32 (3.33)	18 (30.00)	16 (26.67)	10 (16.67)	9 (15.00)
对照组	60	52 (86.67)	45 (75.00)	33 (55.00)	28 (46.67)	23 (38.33)	19 (31.67)

表 3 两组难治性癫痫患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	控制	明显改善	中度改善	轻度改善	无变化	恶化	总有效
治疗组	60	13 (21.67)	18 (30.00)	22 (36.66)	6 (10.00)	1 (1.67)	0	53 (88.33)
对照组	60	7 (11.67)	15 (25.00)	24 (40.00)	11 (18.33)	3 (5.00)	0	46 (76.67)

4 讨论

难治性癫痫又称耐药性癫痫，以往多数定义是依据治疗失败的抗癫痫药物数量、发作频率、持续时间及缓解时间等四个维度来综合考虑的^[1]。国外学者将使用潜在有效的两种 AEDs 且在能够耐受的剂量治疗 1~2 年仍有发作的癫痫定义为耐药性癫痫^[7-12]，其治疗包括药物治疗、手术治疗。药物治疗以控制病情为主，难治性癫痫发病周期较长，且发作频率高，可以反复发作，长期服用西药治疗，会产生耐药性，进而增加给药量，对身体的伤害随之增加。

癫痫属于中医学“痫病”范畴，黄运生等^[13]认为，痫病的病机与肝的疏泄功能异常关系密切，其风、痰、瘀产生均为肝气失于疏泄、条达引起的病理变化，提出了“从肝论治”，并运用自拟柴胡疏肝汤治疗癫痫，取得了较好疗效。“从肝论治”多以镇肝疏郁^[14-15]，或以疏肝为主，其代表性的方药多为柴胡类方剂加减运用^[16]。

本研究在患者不同发作类型选服常规剂量的抗癫痫西药的基础上加用柴胡疏肝汤及浙贝母，方中柴胡功善疏肝解郁，为君药。香附理气疏肝而止痛，川芎活血行气以止痛，二药相合，助柴胡以解肝经之郁滞，并增行气活血止痛之效，共为臣药。陈皮、枳壳理气行滞，芍药敛阴柔肝，甘草养血柔肝，缓急止痛，均为佐药。甘草调和诸药，为使药。诸药相合，共奏疏肝行气、活血止痛之功。柴胡总皂苷与香附提取物^[17-18]具有抗惊厥和镇静作用，能够缓解难治性癫痫抽搐、全身强直、凝视等症状，浙贝母有化痰止咳、清热散结功效。有研究表明，浙贝母能够下调难治性癫痫大鼠模型的耐药蛋白，改善患者的发作频率^[19]。

综上所述，柴胡疏肝汤加浙贝母治疗难治性癫痫的临床效果显著，降低了患者发作的频率，改善了患者脑电图情况，可以在临床实践中进一步推广

应用。

参考文献

- [1] GRANATA T, MARCHI N, CARLTON E, et al. Management of the patient with medically refractory epilepsy [J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(12): 1791-1802.
- [2] JEAN B, OLAF H, FRANCISCO RD, et al. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy [J]. Epilepsia, 1981, 22(4): 489-501.
- [3] JEAN B, OLAF H, FRANCISCO RD, et al. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy [J]. Epilepsia, 1989, 30(4): 389-399.
- [4] 吴逊, 沈鼎烈. 难治性癫痫 [J]. 中华神经科杂志, 1998, 31(1): 4.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 101-106.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 354-357.
- [7] BERG AT, KELLY MM. Defining intractable epilepsy: Comparisons among Published Definitions [J]. Adv Neurol, 2006, 47(2): 431-436.
- [8] BELEZA P. Refractory epilepsy: a clinically oriented review [J]. Eur Neurol, 2009, 62(2): 65-71.
- [9] ARTS WF, GEERTS AT, BROUWER OF, et al. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood [J]. Epilepsia, 1999, 40(6): 726-734.
- [10] KWAN P, BRODIE MJ. Early identification of refractory epilepsy [J]. N Engl J Med, 2000, 342(5): 314-319.
- [11] BERG AT, SHINNAR S, LEVY SR, et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study [J]. Neurology, 2001, 56(11): 1445-1452.
- [12] ENGEL J JR. The goal of epilepsy therapy: no seizures, no

- side effects, as soon as possible [J]. CNS Spectr, 2004, 9 (2): 95-97.
- [3] 黄运生, 陈宝田, 谢炜. 柴胡疏肝汤添加治疗原发性癫痫 108 例疗效观察 [J]. 中药材, 2002, 25 (5): 374-376.
- [4] 吴静, 李云霞, 郑丽娜, 等. 柴胡疏肝汤中柴胡黄芪不同比例配伍对急性癫痫小鼠模型痫性发作潜伏期的影响 [J]. 四川中医, 2014, 32 (7): 49-51.
- [5] 王伟. 难治性癫痫从肝论治体会 [J]. 四川中医, 2000, 15 (12): 7-8.
- [6] 闰炳远. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗癫痫 65 例 [J]. 四川中医, 2002, 20 (4): 48.
- [7] 李仁国. 柴胡有效成分及药理作用分析 [J]. 陕西中医, 2013, 34 (6): 750-751.
- [8] 刘国卿, 王秋娟, 谢卓丘. 香附挥发油药理研究 [J]. 中国药科大学学报, 1989, 20 (1): 48-50.
- [9] 李泽慧, 安超, 胡凯文, 等. 浙贝母总生物碱对人肺腺癌 A549/顺铂细胞耐药性的逆转作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27 (3): 315-320.

Clinical Observation on *Chaihu Shugan Decoction* (柴胡疏肝汤) Combined with *Zhebeimu* (*Fritillaria Thunbergii* Miq.) and Western Medicine Treating 60 Patients with Intractable Epilepsy

HE Qianchao¹, CHEN Wei¹, LIU Tai¹, HU Yueqiang¹, XIA Meng², WU Lin², HUANG Deqing¹, LIANG Ni¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi, 530023; 2. Guangxi Scientific Research Center of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe clinical effects of *Chaihu Shugan Decoction* (柴胡疏肝汤) combined with *Zhebeimu* (*Fritillaria Thunbergii* Miq.) treating intractable epilepsy. **Methods** One hundred and twenty patients with intractable epilepsy were randomly divided into the treatment group and the control group with 60 in each group. The control group chose anti-epileptic western medicine of regular dosage according to different attack types. On the basis of the control group, the treatment group took *Chaihu Shugan Decoction* combined with *Zhebeimu* (*Fritillaria Thunbergii* Miq.), 1 dose a day, once in the morning and once in the evening. The treatment last for 16 weeks. The follow-up last for 24 weeks, including 8 weeks before treatment, 8 weeks after treatment, 16 weeks after treatment and follow-up period (once in every 8 weeks after the course of treatment, 3 times in total). The researchers compared the seizure frequency of epileptic and the abnormal rate of EEG in the two groups and evaluated the clinical effects. **Results** The clinical total effective rate was 88.33% in the treatment group, better than that 76.67% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the average seizure frequency of epileptic and the abnormal rate of EEG decreased at different time points in treatment and follow-up visit after treatment in the two groups ($P < 0.05$); And the improvement at different time points in treatment and follow-up visit in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Chaihu Shugan Decoction* combined with *Zhebeimu* (*Fritillaria Thunbergii* Miq.) treating intractable epilepsy had remarkable effects, and can reduce seizure frequency of epileptic and improve EEG.

Keywords epilepsy; *Chaihu Shugan Decoction* (柴胡疏肝汤); *Zhebeimu* (*Fritillaria thunbergii* Miq.)

(收稿日期: 2016-02-29; 修回日期: 2016-04-24)

[编辑: 叶晨]