

二十五味珊瑚丸联合卡马西平治疗癫痫的临床研究

黄小海¹, 赵海送²

1. 海南省第二人民医院 药剂科, 海南 五指山 572299

2. 海南省第二人民医院 中医科, 海南 五指山 572299

摘要: **目的** 探讨二十五味珊瑚丸联合卡马西平治疗癫痫的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 4 月—2016 年 4 月在海南省第二人民医院接受治疗的癫痫患者 82 例, 根据治疗方案的差别分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组口服卡马西平片, 起始剂量 0.2 g/次, 2 次/d, 连续治疗 1 周后调整剂量, 每周增加 0.1 g, 至 0.4 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服二十五味珊瑚丸, 1 丸/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗两个月。治疗后, 观察两组的临床疗效, 并比较两组治疗前后 HAD、MoCA 评分, 癫痫发作次数和癫痫积分, 血清学指标及其不良反应的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.95%、95.24%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 HAD 评分显著降低, MoCA 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述评分比对照组改善的更明显 ($P < 0.05$)。两组患者癫痫发作次数显著少于同组治疗前, 癫痫积分显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标的改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者血清 IL-2、TNF- α 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组在不良反应发生情况上比较差异无统计学意义。**结论** 二十五味珊瑚丸联合卡马西平治疗癫痫临床效果显著, 有利于患者认知功能的恢复及改善焦虑、抑郁状态, 可明显减少癫痫发作次数和降低血清 IL-2、TNF- α 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 二十五味珊瑚丸; 卡马西平片; 癫痫; HAD 评分; MoCA 评分; 癫痫发作次数; 癫痫积分; 血清学指标

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)01-0120-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.029

Clinical study on Twenty-five Ingredient Coral Pill combined with carbamazepine in treatment of epilepsy

HUANG Xiao-hai¹, ZHAO Hai-song²

1. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Hainan Province, Wuzhishan 572299, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, the Second People's Hospital of Hainan Province, Wuzhishan 572299, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Twenty-five Ingredient Coral Pill combined with carbamazepine in treatment of epilepsy. **Methods** Patients (82 cases) with epilepsy in the Second People's Hospital of Hainan province from April 2015 to April 2016 were divided into control group (41 cases) and treatment group (41 cases) according to the different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Carbamazepine Tablets, and the starting dose was 0.2 g/time, twice daily. After treatment for 1 week, the dose was increased 0.1 g/week until to 0.4 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Twenty-five Ingredient Coral Pill on the basis of the control group, 1 pill/time, once daily. The patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, HAD and MoCA scores, number and integration of epilepsy, serological indexes, and adverse reactions before and after treatment in two groups were compared. **Results** The total efficacies in the control and treatment groups were 80.95% and 95.24%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). HAD scores were significantly decreased, and MoCA scores were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these scores in the treatment group were improved more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). The number and integration of epilepsy were lower than those before treatment ($P < 0.05$). And the decreasing degree in the treatment group was obviously better than that in the control group, with significant difference between

收稿日期: 2016-08-23

作者简介: 黄小海 (1969—), 男, 主管药师。Tel: 18889108518 E-mail: hxh6621@163.com

two groups ($P < 0.05$). IL-2 and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the decreasing degree in the treatment group was obviously better than that in the control group, and there were significant differences between two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between two groups. **Conclusion** Twenty-five Ingredient Coral Pill combined with Carbamazepine Tablets has clinical curative effect in treatment of epilepsy, can restore the cognitive function and improve anxiety and depression, and significantly reduce seizure frequency and serum TNF- α and IL-2 levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Twenty-five Ingredient Coral Pill; Carbamazepine Tablets; epilepsy; HAD scores; MoCA scores; the number of epilepsy; integration of epilepsy; serological indexes

癫痫是神经系统常见的一种疾病,是因脑神经元发生突然、间歇性癫样放电所致,具有发病率高、病程长、易反复发作等特点^[1]。其病因复杂,可导致神经递质分泌失衡,致使患者发生认知功能障碍,并且还会对脑及其他组织结构和患者心理产生一定的损害,严重影响患者生活质量,严重者会导致心脏骤停或心力衰竭而危及生命^[2]。当前临床上仍以抗癫痫药物治疗为主,而卡马西平则是最为常用的一种抗精神性药物,具有抗惊厥、抗神经痛等作用^[3]。二十五味珊瑚丸具有镇静安神、开窍通络、清热定惊、改善神经营养、止痛及修复神经病变等作用,为藏医医治“白脉病”及癫痫的传统验方^[4]。本研究采用二十五味珊瑚丸联合卡马西平治疗癫痫,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 4 月—2016 年 4 月在海南省第二人民医院接受治疗的 82 例癫痫患者的资料,所有患者均符合癫痫诊断标准^[5]。其中男 42 例,女 40 例;年龄 18~76 岁,平均年龄(45.71 ± 3.34)岁;病程 0.5~15 年,平均病程(8.34 ± 3.67)年。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能障碍者;(2)伴有严重精神疾病及认知障碍者;(3)治疗前应用过对本次疗效评价具有影响的药物者;(4)对本研究药物过敏者;(5)伴有其他脑组织病变及恶性肿瘤者;(6)未签署知情协议书者。

1.2 药物

卡马西平片由北京紫竹药业有限公司生产,规格 0.1 g/片,产品批号 150315;二十五味珊瑚丸由西藏金珠雅砻藏药有限责任公司生产,规格 1 g/丸,产品批号 150312。

1.3 分组及给药方法

根据治疗方案的差别分为对照组(41 例)和治疗组(41 例)。其中对照组男 22 例,女 19 例;年

龄 19~76 岁,平均年龄(45.65 ± 3.25)岁;病程 0.6~14 年,平均病程(8.25 ± 3.62)年。治疗组男 20 例,女 21 例;年龄 18~76 岁,平均年龄(45.63 ± 3.22)岁;病程 0.5~15 年,平均病程(8.26 ± 3.63)年。两组一般资料比较差别无统计学意义,具有可比性。

对照组口服卡马西平片,起始剂量 0.2 g/次,2 次/d,连续治疗 1 周后调整剂量,每周增加 0.1 g,至 0.4 g/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服二十五味珊瑚丸,1 丸/次,1 次/d。两组患者均连续治疗两个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

癫痫积分包括癫痫意识障碍及其持续时间,强直、抽搐持续时间,每项 1~8 分,得分越高病情越严重^[6]。基本控制:治疗后患者疗效百分比 $\geq 92\%$,或癫痫发作频率较前减少 75%以上;显效:治疗后疗效百分比 $\leq 92\%$,或癫痫发作频率较前减少 51%~75%;有效:治疗后 40% $\leq$ 疗效百分比 $< 70\%$,或癫痫发作频率较前减少 25%~50%;无效:治疗后疗效百分比 $< 40\%$,或癫痫发作频率较前减少 25%以下。

疗效百分比 = (治疗前癫痫积分 - 治疗后癫痫积分) / 治疗前癫痫积分

总有效率 = (基本控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

(1)采用 HAD 评价患者治疗前后抑郁和焦虑状态^[7],HAD 由焦虑和抑郁两个量表组成,共 14 个项目,8 分 $\leq$ 轻度焦虑抑郁 ≤ 10 分;11 分 $\leq$ 中度 ≤ 14 分; > 14 分为重度;采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)法对两组治疗前后认知功能进行评价^[8]:包括记忆功能、视空间功能、执行功能、注意力、计算力、语言功能、时间和地点定向力 8 个认知领域,共 12 道题组成,30 个单项,满分 30 分;测试时间为 10 min;(2)对两组的癫痫发作次数和癫痫积分进行比较;(3)采用酶联免疫吸附实验检测两

组患者治疗前后血清白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的皮疹、恶心呕吐、头痛、疲乏及嗜睡等不良反应情况进行比较分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究所得数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 连续变量分析使用 t

检验, 率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本控制 11 例, 显效 15 例, 有效 8 例, 总有效率为 80.95%; 治疗组基本控制 17 例, 显效 12 例, 有效 11 例, 总有效率为 95.24%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	11	15	8	7	80.95
治疗	41	17	12	11	1	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 HAD、MoCA 评分比较

治疗后, 两组 HAD 评分显著降低, MoCA 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 MoCA、HAD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on MoCA and HAD scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	HAD 评分/分	MoCA 评分/分
对照	治疗前	16.49 $\pm$ 5.38	17.36 $\pm$ 3.35
	治疗后	5.23 $\pm$ 1.17*	21.16 $\pm$ 4.23*
治疗	治疗前	16.45 $\pm$ 5.37	17.34 $\pm$ 3.32
	治疗后	2.34 $\pm$ 1.06* [▲]	26.43 $\pm$ 4.35* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组癫痫发作次数和癫痫积分比较

治疗后, 两组患者癫痫发作次数显著少于同组治疗前, 癫痫积分显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗组上述评分比对照组改善的更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 IL-2、TNF- α 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组癫痫发作次数和癫痫积分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 3 Comparison on the number and integration of epilepsy between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	发作次数/(次·月 ⁻¹)	癫痫积分/分
对照	治疗前	5.27 $\pm$ 0.45	9.88 $\pm$ 2.47
	治疗后	3.54 $\pm$ 0.26*	6.45 $\pm$ 1.22*
治疗	治疗前	5.25 $\pm$ 0.43	9.86 $\pm$ 2.43
	治疗后	2.32 $\pm$ 0.24* [▲]	4.36 $\pm$ 1.16* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	IL-2/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	7.63 $\pm$ 0.55	4.75 $\pm$ 0.54
	治疗后	5.65 $\pm$ 0.43*	2.38 $\pm$ 0.35*
治疗	治疗前	7.65 $\pm$ 0.58	4.77 $\pm$ 0.52
	治疗后	4.56 $\pm$ 0.35* [▲]	1.58 $\pm$ 0.24* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗中均未出现皮疹、恶心呕吐、头痛、疲乏及嗜睡等药物相关不良反应发生情况。

3 讨论

癫痫为神经内科常见的慢性脑部疾病, 本病的

发生较为突然且容易反复发作。诱发本病的原因较多,其中外伤性癫痫为临床上颅脑损伤患者最为常见且严重的并发症,对患者的生活质量带来了极大的影响。本病的发病率呈逐年上升的趋势,主要是由于大脑神经的异常放电,致使中枢神经系统的功能暂时性失常,临床主要表现为患者精神异常、突然晕倒、口吐白沫、四肢抽搐等,由于本病可发于不同的大脑部位,常表现为不同的功能障碍。所以,寻找安全有效的治疗措施是极为重要的。

当前临床上仍以抗癫痫药物治疗为主,而卡马西平则是最为常用的一种抗精神性药物,其可通过抑制体内谷氨酸的释放及封闭电压依从性 Na^+ 通道使得过度兴奋的神经细胞得以缓和,进而使突触信号传递降低,起到抗惊厥、抗神经痛及控制癫痫的目的^[3]。而藏医认为癫痫是“隆”、“赤巴”、“培根”等三因失衡所致^[9]。二十五味珊瑚丸是传统经典的藏医药方剂,是由珊瑚、人工麝香、珍珠母、甘草、珍珠、禹粮土、西红花、脑石、丁香、青金石、龙骨、紫苑花、打箭菊、红花、獐牙菜、沉香、诃子、榜那、炉甘石、藏菖蒲、葫芦、朱砂、芝麻、木香和磁石 25 味中药经现代工艺合成的中药合剂,具有镇静安神、开窍通络、清热定惊、改善神经营养、止痛和修复神经病变等作用,为藏医医治“白脉病”及癫痫的传统验方^[4]。

近年来有研究表明,癫痫患者存在免疫功能异常,并认为某些细胞因子对神经元细胞的兴奋具有影响,致使癫痫发作^[10]。IL-2 可由多种脑组织细胞合成及分泌,其参与机体的免疫应答,并可作为神经元兴奋的调节因子,对中枢神经系统的病理及生理过程有着一定的影响,其可增加神经元细胞内 Ca^{2+} 浓度,使得神经元 NMDA 受体一型亚基 mRNA 表达上调,从而调节神经元兴奋^[11]。TNF- α 是由单核巨噬细胞和淋巴细胞合成并分泌的一种具有多种生物学功能的细胞因子,其高水平表达可抑制机体免疫功能作用^[12]。

本研究表明,治疗组的总有效率为 95.24%,显著高于对照组 (80.95%),两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 HAD 评分显著降低,MoCA 显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述指标的改

善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者癫痫发作次数显著少于同组治疗前,癫痫积分显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$);且治疗组上述评分比对照组改善的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清 IL-2、TNF- α 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述指标的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组在不良反应发生情况上比较差异无统计学意义。

综上所述,二十五味珊瑚丸联合卡马西平治疗癫痫临床效果显著,有利于患者认知功能的恢复及改善焦虑、抑郁状态,可明显减少癫痫发作次数和降低血清 IL-2、TNF- α 水平,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 路蝉伊,刘立雄,张云峰. 癫痫发病机制的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(8): 876-880.
- [2] Akamatsu N, Tanaka A, Toyota T, et al. Treatment of epilepsy in the elderly [J]. *Nihon Rinsho*, 2014, 72(5): 859-864.
- [3] 韦全剑,付应敏,吕雄文. 卡马西平临床应用进展 [J]. 安徽医药, 2008, 12(1): 56-58.
- [4] 杜文兵,黄福开,罗远带,等. 二十五味珊瑚丸药理及临床研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 6(5): 537-540.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南·癫痫病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 5-12.
- [6] 刘炳林. 痫证诊断与疗效评定标准 [J]. 北京中医学院学报, 1993, 16(4): 13-14.
- [7] Zigmond A S, Snaith R P. The hospital anxiety and depression scale [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67(6): 361-370.
- [8] 危薇,徐志彬. 69 例癫痫患者 MMSE 与 MoCA 评估的相关研究 [J]. 海南医学, 2012, 23(2): 29-31.
- [9] 王智森. 基础藏医学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 43-55.
- [10] Sillanpää M, Saarinen M, Schmidt D. Clinical conditions of long-term cure in childhood onset epilepsy: A45-year follow up study [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 37(1): 4953.
- [11] 梁英武,崔月华,刘利平,等. 白细胞介素-2 及其受体在癫痫患者发作中的变化和对癫痫大鼠的致惊作用 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2004, 11(1): 26-28.
- [12] 李国兴. 血清及脑脊液肿瘤坏死因子水平与癫痫发作的关系 [J]. 医学理论与实践, 2014, 27(18): 2421-2423.