

桂芍镇痫片联合卡马西平治疗癫痫的临床研究

张小红¹, 张淑琴¹, 吴丹¹, 吴筱睦²

1. 江汉大学附属医院(武汉市第六医院) 神经内科, 湖北 武汉 430015

2. 武汉市中心医院 后湖院区 神经内科, 湖北 武汉 430015

摘要: **目的** 探讨桂芍镇痫片联合卡马西平片治疗癫痫的临床疗效。**方法** 选取2017年5月—2018年5月江汉大学附属医院收治的78例癫痫患者为研究对象, 所有患者根据治疗方法的不同分为对照组和治疗组, 每组各39例。对照组口服卡马西平片, 起始剂量0.2 g/次, 2次/d, 用药7 d后调整剂量, 根据病情每周增加0.1~0.4 g, 2次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服桂芍镇痫片, 6片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗8周。观察两组的临床疗效, 比较两组的癫痫放电、导联数目、癫痫发作次数、血清学指标和认知障碍评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为74.36%、92.31%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组癫痫放电、导联数目、癫痫发作次数均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S100 β 蛋白(S100 β)水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组血清学指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组蒙特利尔认知评估量表表(MoCA)评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组MoCA评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 桂芍镇痫片联合卡马西平片治疗癫痫的临床疗效较好, 能改善癫痫症状, 提高认知水平, 调节血清学指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 桂芍镇痫片; 卡马西平片; 癫痫; 癫痫发作次数; 血清学指标; 认知障碍评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3139-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.012

Clinical study on Guishao Zhengxian Tablets combined with carbamazepine in treatment of epilepsy

ZHANG Xiao-hong¹, ZHANG Shu-qin¹, WU Dan¹, WU Xiao-mu²

1. Department of Internal Medicine-Neurology, Affiliated Hospital of Jiangnan University (the Sixth Hospital of Wuhan), Wuhan 430015 China

2. Department of Internal Medicine-Neurology, Houhu Campus, Wuhan Central Hospital, Wuhan 430015, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Guishao Zhengxian Tablets combined with Carbamazepine Tablets in treatment of epilepsy. **Methods** Patients (78 cases) with epilepsy in the Affiliated Hospital of Jiangnan University from May 2017 to May 2018 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. Patients in the control group were *po* administered with Carbamazepine Tablets, starting dosage 0.2 mg/time, twice daily, after 7 d, increasing 0.1 to 0.4 g per week according to the condition of the disease. Patients in the treatment group were *po* administered with Guishao Zhengxian Tablets on the basis of the control group, 6 tablets/ time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and epileptic discharge, lead number, seizure frequency, serological indexes, and cognitive impairment scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 74.36% and 92.31%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, epileptic discharge, lead number and seizure frequency in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-09-03

作者简介: 张小红(1971—), 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为脑血管病及癫痫。E-mail: z13667119418@163.com

After treatment, the levels of IL-2, TNF- α , NSE, and S100 β in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MoCA scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the MoCA scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Guishao Zhengxian Tablets combined with Carbamazepine Tablets has clinical curative effect in treatment of epilepsy, can improve the symptoms of epilepsy, improve the level of cognition, and regulate serological indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Guishao Zhengxian Tablets; Carbamazepine Tablets; epilepsy; seizure frequency; serological index; cognitive impairment score

癫痫会出现大脑功能的短暂性障碍, 是因为脑部神经元突然间歇性异常放电造成的, 其是神经系统仅次于头痛的第2大常见慢性疾病。癫痫病不仅具有复杂的病因, 而且会导致神经递质的不平衡分泌, 引起患者认知功能出现障碍, 进一步出现头痛、眩晕或肢体麻木等, 不仅损害身体的组织结构, 还可影响患者心理, 严重降低患者生活, 乃至出现心脏骤停或心力衰竭甚至死亡^[1]。目前癫痫的治疗包括药物治疗、手术治疗、神经调控治疗等。卡马西平是临床上最常用的抗癫痫药物, 具有降低细胞组织兴奋性, 降低中枢神经突触传导功能, 起到抑制惊厥、神经痛等作用^[2]。桂芍镇痫片以桂枝汤、小柴胡汤、芍药甘草汤三方加减而成, 三方合一, 可达调和营卫、清泻肝胆之功^[3]。本研究选取江汉大学附属医院收治的78例癫痫患者为研究对象, 探讨联合应用桂芍镇痫片和卡马西平片的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月—2018年5月江汉大学附属医院收治的78例癫痫患者为研究对象。其中男40例, 女38例; 年龄22~74岁, 平均 (45.81 ± 4.52) 岁; 病程3~14年, 平均 (7.94 ± 2.08) 年。所有患者均符合癫痫的诊断标准^[4]。本研究由医院伦理委员会批准同意。所有的研究对象均了解研究意义, 知情研究方法, 并签订知情同意书。

排除标准: 存在肝肾等重要脏器功能障碍者; 存在精神障碍类疾病不能配合者; 纳入本次研究前具有类似功能药物应用史者; 对本次研究药物存在明显的服用禁忌者; 存在对本次研究产生干扰的其他疾病; 合并恶性肿瘤者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者根据治疗方法不同分为对照组和治疗组, 每组各39例。其中对照组男22例, 女17例; 年龄24~71岁, 平均 (43.87 ± 4.01) 岁; 病程3~

14年, 平均 (8.25 ± 2.76) 年。治疗组男20例, 女19例; 年龄22~74岁, 平均 (46.94 ± 4.67) 岁; 病程4~13年, 平均 (7.81 ± 2.94) 年。两组患者性别、病程等一般资料的统计学比较结果无显著差异, 具有可比性。

对照组口服卡马西平片(上海复旦复华药业有限公司生产, 规格0.1 g/片, 产品批号170425、170625、180125), 起始剂量0.2 g/次, 2次/d, 用药7 d后调整剂量, 根据病情每周增加0.1~0.4 g, 2次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服桂芍镇痫片(陕西君碧莎制药有限公司生产, 规格0.35 g/片, 产品批号170412、170812、171212), 6片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗8周。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

显效: 发作频率减少75%以上; 有效: 发作频率减少50%~75%; 效差: 发作频率减少25%~50%; 无效: 发作频率减少在25%以下。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 癫痫放电、导联数目、癫痫发作次数 使用美国产CMS4000多参数动态脑电图仪依据10/20电极系统放置电极, 描述记录单双极导联并进行闭眼睁眼, 过度换气、闪光及声音诱发实验, 记录治疗前后的脑电图, 对两组患者的放电、导联数目、癫痫发作次数进行比较。

1.4.2 血清学指标 于清晨抽取空腹静脉血, 采用酶联免疫吸附法检测治疗前后的两组患者的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和神经生化标志物S100 β 蛋白 (S100 β) 水平。

1.4.3 认知障碍评分 治疗前后应用蒙特利尔认知评估量表法 (MoCA) 对两组患者的认知功能进行评价, 满分为30分, ≥ 26 分评价正常, 受教育年限低于12年者加1分^[6]。

1.5 不良反应观察

记录并比较两组患者治疗过程中出现的与药物相关的不良反应,如头晕头痛、皮疹、恶心呕吐、疲乏、嗜睡等。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 23.0 数据包对得到的数据进行分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量数据,并通过配对 t 检验比较治疗前后的放电、导联数目、癫痫发作次数、TNF- α 、IL-2、NSE、S100 β 蛋白水平、MoCA 评分;计数数据以个数(例)表示,通过 χ^2 检验对两组总有效率进行比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 20 例,有效 9 例,总有效率为 74.36%;治疗组显效 25 例,有效 11 例,总有效率为 92.31%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组癫痫放电、导联数目、癫痫发作次数比较

治疗后,两组患者癫痫放电、导联数目、癫痫发作次数均显著减少,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清 IL-2、TNF- α 、NSE 和 S100 β 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组血清学指标水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组认知障碍评分比较

治疗后,两组 MoCA 评分均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组 MoCA 评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	效差/例	总有效率/%
对照	39	20	9	10	74.36
治疗	39	25	11	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者癫痫放电、导联数目、癫痫发作次数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 2 Comparison on epileptic discharge, lead number and seizure frequency between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	癫痫放电/(180·s ⁻¹)	导联数目/(180·s ⁻¹)	发作次数/(次·月 ⁻¹)
对照	治疗前	15.38 ± 2.97	8.43 ± 2.18	8.34 ± 1.55
	治疗后	10.44 ± 2.61*	5.16 ± 0.71*	3.45 ± 0.46*
治疗	治疗前	15.91 ± 3.09	8.34 ± 2.15	8.14 ± 1.45
	治疗后	5.96 ± 2.54* [▲]	3.07 ± 0.68* [▲]	1.23 ± 0.31* [▲]

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 3 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	IL-2/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	NSE/(μ g·L ⁻¹)	S100 β /(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	7.89 ± 0.25	4.81 ± 0.67	27.14 ± 6.89	0.97 ± 0.19
	治疗后	5.56 ± 0.33*	2.45 ± 0.32*	19.52 ± 4.28*	0.64 ± 0.11*
治疗	治疗前	7.86 ± 0.42	4.83 ± 0.27	27.19 ± 6.48	0.96 ± 0.24
	治疗后	4.36 ± 0.36* [▲]	1.61 ± 0.37* [▲]	11.54 ± 4.11* [▲]	0.39 ± 0.14* [▲]

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 两组认知障碍评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)
Table 4 Comparison on cognitive impairment scores
between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	MoCA 评分
对照	治疗前	17.38 ± 4.51
	治疗后	22.67 ± 4.83*
治疗	治疗前	17.43 ± 4.35
	治疗后	28.97 ± 4.23* [▲]

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

两组患者均未发生与药物相关的不良反应。

3 讨论

癫痫的诱因众多, 外伤、中风等均可能继发性发生癫痫。该病往往发病突然, 由于可以发生于不同的大脑部位, 因此有不同的功能障碍表现。作为一种慢性疾病, 患者往往需要长期治疗, 目前针对该疾病的治疗方法主要是长期服用抗癫痫药物, 因此寻找安全有效的治疗药物是治疗重点。

针对癫痫患者的治疗从单种药物开始, 卡马西平作为临床上首选的抗癫痫药物, 因为其可以阻滞细胞膜的 Na^+ 通道, 抑制 T 型钙通道, 还可以抑制异常高频放电扩散, 增强中枢去甲肾上腺素能的神经活性^[7]。长期服药后可能存在一定的耐药性, 从而无法达到预期治疗效果, 因此此时需要联用其他抗癫痫药物以增加疗效。

癫痫最常见的表现是患者突然昏倒、四肢抽搐、喉咙中发出声响。古人认为是患者体内“无形之痰”导致的, 平时“无形之痰”潜伏于体内, 遇到一些诱因就会发作, 其中比较重要的就是“风”, 如“肝风”。而这人体内的“风”可能是受到精神刺激、食用一些刺激性食物, 引起“肝风内动”, 引发体内无形之痰阻塞到脑窍里面, 所以人才会晕倒^[8]。桂芍镇痫片以桂枝、白芍、党参、半夏(制)、柴胡、黄芩、干草、鲜姜、大枣等中药经现代工艺制备, 具有调和营卫、清肝胆的功效^[3]。本研究结果表明, 治疗组的总有效率为 92.31%, 远高于 74.36% 总有

效率的对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者癫痫放电、导联数目和癫痫发作次数均较治疗前显著降低, MoCA 评分提高, 治疗组较对照组差别具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

癫痫患者血清 TNF- α 、NSE、S100 β 等指标表现出重度患者较轻中度患者、正常健康人群水平逐渐升高的趋势, 提示这些血清因子可以用于指示癫痫的发生、发展^[9]。本研究也发现 IL-2、TNF- α 、NSE、S100 β 在癫痫发作期间的水平明显升高, 可改变神经元放电活动, 调节神经元兴奋, 从而导致神经损伤, 而经过治疗后明显发现指标水平降低, 进一步证明治疗有效, 与其他研究^[10]一致。

综上所述, 桂芍镇痫片联合卡马西平片治疗癫痫具有较好的临床疗效, 能改善癫痫症状, 提高认知水平, 调节血清学指标, 具有一定的临床推广应用价值。

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] 蔡来新, 李育新, 牟晓莉. 依达拉奉联合卡马西平治疗脑梗死后继发性癫痫的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1002-1004.
- [3] 陈俊宁, 戴志仙, 乐卫东, 等. 桂芍镇痫片治疗癫痫的临床观察 [J]. 中成药, 1982(12): 20-21.
- [4] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [5] 瞿治平. 癫痫发作分类及药物疗效评定的建议(草案) [J]. 中华神经精神病杂志, 1980, 3(4): 248-250.
- [6] 那祖克, 玉素甫. 蒙特利尔认知评估量表不同版本的介绍 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2010, 10(5): 516-519.
- [7] 阎飞. 卡马西平的临床应用进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(21): 72-73.
- [8] 胡杰一. 补脾涤痰平肝熄风法治疗癫痫 [J]. 河北中医, 1987, 9(3): 41.
- [9] 王冰, 韩毅. 癫痫患者血清 S100 β 、TNF- α 、NO 及 NSE 变化研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(12): 178-179.
- [10] 黄小海, 赵海送. 二十五味珊瑚丸联合卡马西平治疗癫痫的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 120-123.