

二十五味珊瑚丸联合左乙拉西坦治疗癫痫的临床研究

袁富玲¹, 吉祥², 邢效如¹, 左芝治^{2*}

1. 中国人民解放军第二五四医院 神经内科, 天津 300142

2. 天津市环湖医院 急诊科, 天津 300350

摘要: **目的** 探讨二十五味珊瑚丸联合左乙拉西坦片治疗癫痫的临床疗效。**方法** 选取2015年4月至2016年10月中国人民解放军第二五四医院、天津市环湖医院收治的癫痫患者30例为研究对象,按照序列号法将患者随机分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组餐后口服左乙拉西坦片,起始剂量500 mg/次,2次/d,一周后加至1 000 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服二十五味珊瑚丸,1 g/次,1次/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组的淋巴细胞亚群水平、炎症因子水平、癫痫发作频率。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为73.33%、93.33%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组淋巴细胞亚群水平明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组炎症因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组癫痫发作频率明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组癫痫发作频率明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 二十五味珊瑚丸联合左乙拉西坦片治疗癫痫具有较好的临床疗效,可减少癫痫发作频率,改善患者免疫功能,减轻炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 二十五味珊瑚丸;左乙拉西坦片;癫痫;免疫功能;炎症因子;癫痫发作频率**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1347-05**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.012**Clinical study on Ershiwuwei Shanhu Pills combined with levetiracetam in treatment of epilepsy**YUAN Fu-ling¹, JI Xiang², XING Xiao-ru¹, ZUO Zhi-zhi²

1. Department of Neurology, No. 254 Hospital of PLA, Tianjin 300142, China

2. Department of Emergency, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Ershiwuwei Shanhu Pills combined with Levetiracetam Tablets in treatment of epilepsy. **Methods** Patients (60 cases) with epilepsy in the No. 254 Hospital of PLA and Tianjin Huanhu Hospital from April 2015 to October 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were *po* administered with Levetiracetam Tablets after meal with starting dosage 500 mg/time, twice daily, after 1 week, dose increased to 1 000 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ershiwuwei Shanhu Pills on the basis of the control group, 1 g/time, once daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the frequency of the levels of lymphocyte subgroup, the levels of inflammatory factors, and frequency of epileptic seizures in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.33% and 93.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of lymphocyte subgroup in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of sICAM-1, IL-6, and CRP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of inflammatory

收稿日期: 2017-03-05

作者简介: 袁富玲(1972—),女,主治医师,硕士,研究方向为神经病学。E-mail: 1044003977@qq.com

*通信作者 左芝治(1976—),女,天津人,主治医师,本科,研究方向为临床医学。

factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the frequencies of epileptic seizures in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the frequencies of epileptic seizures in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ershiwuwei Shanhu Pills combined with Levetiracetam Tablets has clinical curative effect in treatment of epilepsy, can decrease the frequency of epileptic seizures, improve the immune function of patients, and reduce the inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Ershiwuwei Shanhu Pills; Levetiracetam Tablets; epilepsy; immune function; inflammatory factor; frequency of epileptic seizures

癫痫是临床常见的慢性神经病变, 发病迅速, 易反复发作, 给患者的生存和生活质量造成严重影响, 并且近年来癫痫的发病率呈上升趋势^[1]。目前西医的治疗方式包括抗癫痫药物、外科手术、迷走神经刺激术、生酮饮食等, 其中药物治疗是最主要的治疗手段。左乙拉西坦为近年来开发和应用的新型抗癫痫药, 用于癫痫部分性发作或全身性发作^[2]。但随着服用时间延长, 癫痫患者对左乙拉西坦的耐受性增加, 临床的疗效受到限制。二十五味珊瑚丸是《中国药典》2010年版收录的中药保护品种, 也是藏医治疗“白脉病”的传统验方, 具有开窍通络、定惊止痛的功效, 可用于头部疼痛、癫痫及各种神经痛^[3]。因此, 本研究选取2015年4月至2016年10月中国人民解放军第二五四医院、天津市环湖医院收治的30例癫痫患者, 在左乙拉西坦片治疗的基础上, 增加二十五味珊瑚丸治疗, 取得了良好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年4月至2016年10月中国人民解放军第二五四医院、天津市环湖医院收治的癫痫患者30例为研究对象, 全部患者均为初诊患者, 入院时接受脑电图检查, 均符合国际抗癫痫联盟有关癫痫和癫痫综合征的诊断标准^[4]。其中男34例, 女26例, 年龄27~59岁, 病程3~9年, 原发性22例, 症状性38例, 部分发作38例, 全部发作22例。所有入组患者及家属均被告知治疗方案, 并签订知情同意书。

排除标准: 患有其他器质性疾病、免疫系统疾病; 患有其他严重神经系统疾病及肿瘤患者; 30 d内进行相关治疗者。

1.2 分组和治疗方法

按照序列号法将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组男18例, 女12例, 平均

年龄(40.54 ± 9.12)岁, 平均病程(6.31 ± 1.37)年, 原发性12例, 症状性18例, 部分发作20例, 全部发作10例。治疗组男16例, 女14例, 平均年龄(40.85 ± 9.07)岁, 平均病程(6.24 ± 1.40)年, 原发性10例, 症状性20例, 部分发作18例, 全部发作12例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组餐后口服左乙拉西坦片[优时比(珠海)制药有限公司分包装, 规格500 mg/片, 产品批号20141211、20150201], 起始剂量500 mg/次, 2次/d, 一周后加至1 000 mg/次, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服二十五味珊瑚丸(金诃藏药股份有限公司生产, 规格1 g/丸, 产品批号20150121、20150304、20160129), 1 g/次, 1次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 临床疗效评价标准

参照《癫痫发作分类及药物临床疗效评定的建议(草案)》拟定^[5]。显效: 癫痫发作频率降低 $>75\%$; 有效: 癫痫发作频率降低 $50\% \sim 75\%$; 效差: 癫痫发作频率降低 $\geq 25\%$, 但 $<50\%$; 无效, 癫痫发作频率降低 $<25\%$, 甚至病情加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 癫痫发作频率 记录两组患者治疗前后的癫痫发作频率。

1.4.2 淋巴细胞亚群水平 所有患者于治疗前后晨起空腹状态下抽取空腹静脉血1 mL, 检测淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)水平, Epics XL 流式细胞分析仪及相关抗体均购自Beckman Coulter, 按照操作说明进行测定。

1.4.3 炎症因子水平 所有患者于治疗前后晨起空腹状态下抽取空腹静脉血2 mL, 离心, 取血清, 采用ABI 2720型荧光定量PCR测定血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)、

C 反应蛋白 (CRP) 水平, 按照相关试剂盒 (购自 R&D Systems) 操作说明进行测定。

1.5 不良反应观察

观察两组不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

运用 SPSS 17.0 软件进行数据处理, 计数资料采用百分率表示, 组间对比采用 χ^2 检验; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经方差齐性分析方差齐且符合正态分布, 两组间比较行独立样本 t 检验, 组内对比行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 10 例, 有效 12 例, 总有效率为 73.33%; 治疗组显效 13 例, 有效 15 例, 总有效率为 93.33%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组淋巴细胞亚群水平比较

治疗后, 两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平

均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组淋巴细胞亚群水平明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组 sICAM-1、IL-6、CRP 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组炎症因子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 两组癫痫发作频率比较

治疗后, 两组癫痫发作频率明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组癫痫发作频率明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗过程中, 均无明显的不良反应发生, 治疗安全可靠。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	效差/例	无效/例	总有效率%
对照	30	10	12	5	3	73.33
治疗	30	13	15	1	1	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison on the levels of lymphocyte subgroup between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	$CD3^+/\%$		$CD4^+/\%$		$CD8^+/\%$		$CD4^+/CD8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36.51 ± 10.89	43.59 ± 11.24*	20.29 ± 6.31	24.76 ± 8.10*	20.48 ± 6.58	20.11 ± 6.78	0.97 ± 0.23	1.18 ± 0.37*
治疗	38.94 ± 10.38	50.90 ± 12.57*▲	22.63 ± 6.04	29.05 ± 7.67*▲	21.09 ± 6.71	19.17 ± 5.54	1.09 ± 0.28	1.45 ± 0.46*▲

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 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison on the levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	sICAM-1/(ng·mL ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36.98 ± 7.19	30.67 ± 5.41*	152.85 ± 27.06	110.50 ± 15.19*	22.01 ± 5.34	13.53 ± 3.20*
治疗	38.05 ± 7.35	27.42 ± 4.57*▲	155.19 ± 28.04	98.41 ± 14.96*▲	23.97 ± 5.52	11.67 ± 2.45*▲

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 两组癫痫发作频率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)Table 4 Comparison on the frequency of epileptic seizures between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	发作频率/(次·月 ⁻¹)	
	治疗前	治疗后
对照	3.89 ± 1.10	1.89 ± 0.36*
治疗	3.94 ± 1.06	1.38 ± 0.27*▲

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

3 讨论

近些年的研究表明, 癫痫发生发展的过程中常伴有不同程度的免疫功能紊乱现象, 而抗癫痫药物的使用不仅可控制癫痫症状, 还对患者的免疫功能显示出一定的调节作用。左乙拉西坦是一种新型抗癫痫药物, 其作用机制尚未完全明了, 可能的原因为抑制脑部过度放电, 提高中枢抑制作用, 抑制 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体活性, 激活 N-型钙通道等。左乙拉西坦对癫痫的疗效已获得认可^[6-7]。但随着服用时间的延长, 癫痫患者对左乙拉西坦的耐受性增加, 临床的疗效受到限制。癫痫是由“培根”、“赤巴”、“隆”等维持正常机体功能的“三因”失去平衡后引起的病变。二十五味珊瑚丸主要由珊瑚、珍珠、红花、木香、丁香、沉香、朱砂、磁石、藏菖蒲、草乌等 25 种中药精制而成, 具有镇静安神、痛经止痛、活血化瘀、祛风除湿的功效, 是治疗“白脉病”、头痛、癫痫、神经痛的常用药物^[8-9]。

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 其发病率高、病因多样、种类繁多、反复发作等特点造成数量庞大的患者生活质量明显下降。越来越多的研究表明, 癫痫患者体内神经、免疫、内分泌系统 3 大调节系统存在密切的相互关系, 癫痫的发生发展常伴有免疫功能的异常, 一些免疫球蛋白、免疫细胞等均参与了癫痫的病理过程^[10], 因而研究癫痫的神经免疫机制对临床治疗有重要指导意义。T 淋巴细胞对机体所有细胞免疫和体液免疫类型均有重要的调节功能。CD3⁺的水平表示总 T 细胞水平, 反映机体总的细胞免疫状态^[11]; CD4⁺负责协调 B 细胞分化产生抗体, CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞的减少反映免疫功能降低^[12]。CD8⁺通过自身及抑制因子在免疫反应中起负向调节作用, 抑制 CD4⁺T 细胞和 B 细胞功能^[13]。CD4⁺/CD8⁺的下降提示机体免疫功能降低^[14]。本研究结果显示, 两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺

水平显著升高, 且治疗组升高显著优于对照组。结果提示二十五味珊瑚丸能够有效改善癫痫患者的免疫功能, 对提高临床疗效具有积极意义。

研究表明, 炎症反应参与了癫痫的发生、发展, 与疾病的转归关系密切^[15]。ICAM-1 是一种介导白细胞向炎症部位积聚, 参与炎症的发生的促炎因子, 在体内 ICAM-1 有膜型和可溶型 2 种存在形式, 本研究检测的血清 ICAM-1 即为可溶型, 是由膜型从细胞表面脱落于血循环中的游离 ICAM-1^[16]。CRP 是炎症反应的敏感标志物, 主要由肝细胞分泌, 随着炎症程度加重, 血清 CRP 的水平也随之增加^[17]。IL-6 是重要的促炎因子, 能参与并加重炎症反应, 能刺激肝细胞分泌 CRP, 参与炎症反应^[18-19]。本研究结果显示, 治疗组治疗后 sICAM-1、IL-6、CRP 水平降低程度明显优于对照组, 结果表明, 二十五味珊瑚丸能有效减轻癫痫患者的炎症反应。二十五味珊瑚丸与左乙拉西坦发挥了协同作用, 共同缓解了炎症反应, 改善了临床症状。

综上所述, 二十五味珊瑚丸联合左乙拉西坦片治疗癫痫具有较好的临床疗效, 可减少癫痫发作频率, 改善患者免疫功能, 减轻炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 龙乾发, 汪平, 汪凯, 等. 癫痫治疗的研究进展 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(5): 478-480.
- [2] 黄从刚, 卞红强, 罗正利, 等. 左乙拉西坦和托吡酯治疗癫痫疗效和安全性的系统评价 [J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(5): 499-503.
- [3] 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, 8(5): 537-540.
- [4] 沈鼎烈. 临床癫痫学 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科技出版社, 2007: 16-19.
- [5] 瞿治平. 癫痫发作分类及药物临床疗效评定的建议(草案) [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1980, 6(4): 248.
- [6] 王燕, 程春娥, 徐晓, 等. 左乙拉西坦治疗癫痫的效果及对认知功能的影响 [J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(4): 642-644.
- [7] 苏绮璇, 侯小兵. 左乙拉西坦对癫痫患者血清细胞因子及认知状态相关指标的影响 [J]. 海南医学, 2017, 28(22): 3648-3550.
- [8] 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.

- [9] 王智森, 赵献超, 王凯梅, 等. 二十五味珊瑚丸治疗癫痫 68 例临床疗效观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(2): 276-277.
- [10] 邹丽萍. 自身免疫性炎症: 一个需要重视的癫痫病因 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(10): 721-722.
- [11] 杨友高, 冉晓刚, 郑维军, 等. 癫痫患者外周血 T 淋巴细胞水平变化及意义 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(12): 1621-1623.
- [12] 车千红, 周佳任, 张莹. 154 例初诊癫痫患儿免疫功能及营养指标的变化 [J]. 实用预防医学, 2015, 22(7): 869-872.
- [13] 穆莉芳, 任尚申, 吴春燕, 等. 癫痫儿童 T 细胞免疫功能与其发病因素的相关性分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(9): 43-44.
- [14] 杨洁, 虎崇康, 江逊. 儿童癫痫患者 T 淋巴细胞活化并产生促炎因子 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(9): 1234-1237.
- [15] 孙飞吉, 范仕兵, 宋毅, 等. 炎症反应在癫痫发生发展中的作用 [J]. 现代免疫学, 2017, 37(1): 64-68.
- [16] 薛峰, 颜源, 何攀. 血浆 sCD40 L、sICAM-1 及血管内皮损伤相关细胞因子与子痫前期严重程度的相关性分析 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(3): 464-467.
- [17] 黄艳军, 郑炯, 陈静. 炎性细胞因子及 C 反应蛋白在癫痫患儿外周血中的表达及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(24): 40-42.
- [18] 井晓荣, 靳俊功, 李焕发, 等. 癫痫发作间期血清中 IL-1 β 和 IL-6 水平分析研究 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2014, 27(2): 73-78.
- [19] 石昭坤, 张兆辉. IL-6 在神经系统疾病中表达调控的研究进展 [J]. 职业与健康, 2016, 32(14): 2004-2008.