

痫愈胶囊联合左乙拉西坦治疗癫痫的临床研究

毛新春¹, 陈 贤¹, 张德琼²

1. 解放军第452医院 神经内科, 四川 成都 610000

2. 四川现代医院 内一科, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 探讨痫愈胶囊联合左乙拉西坦片治疗癫痫的临床疗效。**方法** 选取2017年1月—2017年12月在解放军第452医院就诊的癫痫患者92例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组口服左乙拉西坦片,初始剂量0.5 g/次,2次/d,治疗2周后,剂量变为1.0 g/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服痫愈胶囊,5粒/次,2次/d。两组患者均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效,比较两组的认知功能、神经递质水平和癫痫发作频率。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.74%、82.61%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组注意、延迟回忆、定向、MoCA评分均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组认知功能指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组神经胶质酸性蛋白(GFAP)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平均明显降低,脑源性神经营养因子(BDNF)水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组神经递质水平明显优于对照组,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** 痫愈胶囊联合左乙拉西坦片治疗癫痫具有较好的临床疗效,可改善认知功能,减少癫痫发作频率,调节神经递质水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 痫愈胶囊; 左乙拉西坦片; 癫痫; 认知功能; 癫痫发作频率; 神经递质

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-1911-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.012

Clinical study on Xianyu Capsules combined with levetiracetam in treatment of epilepsy

MAO Xin-chun¹, CHEN Xian¹, ZHANG De-qiong²

1. Department of Neurology, the 452 Hospital of People's Liberation Army, Chengdu 610000, China

2. Department of Internal Medicine, Modern Hospital of Sichuan, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xianyu Capsules combined with Levetiracetam Tablets in treatment of epilepsy. **Methods** Patients (92 cases) with epilepsy in the 452 Hospital of People's Liberation Army from January 2017 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Patients in the control group were *po* administered with Levetiracetam Tablets, starting dosage 0.5 g/time, twice daily, after 2 weeks, dosage changed 1.0 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xianyu Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and cognitive function, the frequency of epileptic seizures, and neurotransmitter levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.74% and 82.61%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of attention, delayed recollection, orientation, and MoCA in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the cognitive function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of GFAP and MBP in two groups were significantly decreased, but the levels of BDNF in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the neurotransmitter levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-05-03

作者简介: 毛新春(1964—), 湖北云梦人, 本科, 副主任医师, 研究方向为癫痫, 脑血管病, 眩晕。E-mail: mxccd@163.com

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 frequency of epileptic seizures in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xianyu Capsules combined with Levetiracetam Tablets has clinical curative effect in treatment of epilepsy, can improve cognitive function, reduce the frequency of epileptic seizures, regulate neurotransmitter, which has a certain clinical application value.

Key words: Xianyu Capsules; Levetiracetam Tablets; epilepsy; cognitive function; frequency of epileptic seizures; neurotransmitter

癫痫是脑部神经元反复过度放电引起的脑部慢性病变,是临床常见的神经系统综合征,若不及时有效的治疗,可引起患者中枢神经元结构改变,甚至神经功能永久性缺失^[1]。左乙拉西坦是吡咯烷酮衍生物,能通过阻断N型钙离子通道和抑制神经元高度同步化来发挥抗癫痫作用^[2]。随着中药在抗癫痫研究的深入,中药在改善认知功能、安全等方面的优势逐渐得到广大医师的认可^[3]。痫愈胶囊为中药复方制剂,具有息风解痉、定惊安神、豁痰开窍的功效,适用于风痰闭阻引起的癫痫、面肌痉挛等病变^[4]。因此本研究选取2017年1月—2017年12月在解放军第452医院就诊的92例癫痫患者采用痫愈胶囊联合左乙拉西坦片治疗,探讨其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2017年12月在解放军第452医院就诊的癫痫患者92例为研究对象。其中男58例,女34例;年龄21~53岁,平均 (38.24 ± 5.18) 岁;病程1~7年,平均 (3.05 ± 0.79) 年;体质量51~74 kg,平均 (61.80 ± 4.30) kg;病变类型分为单纯部分性发作20例,复杂部分性发作44例,部分性发作继发全面发作28例。

纳入标准:经脑电图检测确诊为部分性癫痫,符合《中国癫痫临床诊疗指南》癫痫的诊断标准^[5],且符合《中医病证诊断疗效标准》痫病风痰闭阻证的诊断标准^[6];入院前癫痫发作次数 >5 次/月,未进行系统性抗癫痫治疗;患者均知情同意。

排除标准:进行性中枢神经病变、颅内占位病变、痴呆等;既往颅脑损伤;心、肝、肺、肾等严重病变者;参加其他相关研究者;依从性较差,无法配合完成整个疗程。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组男28例,女18例;年龄22~53岁,平均年龄 (38.17 ± 5.20) 岁;病程1~7年,平均病程 (3.02 ± 0.80) 年;体质量51~74 kg,平均 (61.76 ± 4.31) kg;病变类型分为单纯部分性发作

11例,复杂部分性发作23例,部分性发作继发全面发作12例。治疗组男30例,女16例;年龄21~52岁,平均年龄 (38.29 ± 5.14) 岁;病程1~7年,平均病程 (3.09 ± 0.76) 年;体质量52~73 kg,平均 (61.83 ± 4.29) kg;病变类型分为单纯部分性发作9例,复杂部分性发作21例,部分性发作继发全面发作16例。两组患者性别、年龄、病程、体质量、病变类型比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服左乙拉西坦片[优时比(珠海)制药有限公司分包装,规格0.5 g/片,产品批号20160918、20170619],初始剂量0.5 g/次,2次/d,治疗2周后,剂量变为1.0 g/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服痫愈胶囊(西安千禾药业股份有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号20161230、20170821),5粒/次,2次/d。两组患者均连续治疗6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)》中相关疗效标准拟定^[7]。显效:癫痫发作频率较治疗前降低 $>75\%$;有效:癫痫发作频率较治疗前降低 $50\% \sim 75\%$;效差:癫痫发作频率较治疗前降低 $\geq 25\%$,但 $<50\%$;无效:癫痫发作频率较治疗前降低 $<25\%$ 。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分 采用MoCA评分评估患者的认知功能变化,包括视空间和执行能力、语言、命名、注意、抽象、延迟回忆、定向7项内容,共计30分,分值越高表明认知功能越好^[8]。

1.4.2 神经递质 于治疗前后采集患者晨起空腹肘静脉血5~7 mL,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测血清神经胶质酸性蛋白(GFAP)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、脑源性神经生长因子(BDNF)水平。

1.4.3 发作频率 观察和记录两组患者癫痫每月的发作频率。

1.5 不良反应观察

记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情

况, 包括头晕、乏力、嗜睡等。

1.6 统计学处理

全部数据录入 SPSS 15.0 处理分析, 计量资料组间对比行 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的计量资料, 组间对比采用独立 t 检验, 组内对比采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 11 例, 有效 22 例, 总有效率为 71.74%; 治疗组显效 15 例, 有效 23 例, 总有效率为 82.61%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组认知功能比较

治疗后, 两组注意、延迟回忆、定向、MoCA 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组认知功能指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组神经递质水平比较

治疗后, 两组 GFAP、MBP 水平明显降低, BDNF 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组神经递质水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	46	11	22	10	3	71.74
治疗	46	15	23	8	0	82.61*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组认知功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 2 Comparison on cognitive function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	视空间和执行能力评分	语言评分	命名评分	注意评分
对照	治疗前	4.86 ± 0.31	2.91 ± 0.06	2.79 ± 0.23	5.21 ± 0.69
	治疗后	4.89 ± 0.27	2.94 ± 0.05	2.84 ± 0.25	5.68 ± 0.42*
治疗	治疗前	4.84 ± 0.29	2.89 ± 0.04	2.78 ± 0.21	5.20 ± 0.71
	治疗后	4.90 ± 0.26	2.95 ± 0.07	2.82 ± 0.24	5.93 ± 0.35*▲

组别	观察时间	抽象评分	延迟回忆评分	定向评分	MoCA 评分
对照	治疗前	1.93 ± 0.29	4.13 ± 0.47	2.98 ± 0.43	27.32 ± 1.12
	治疗后	1.96 ± 0.21	4.65 ± 0.29*	5.14 ± 0.35*	28.49 ± 0.75*
治疗	治疗前	1.92 ± 0.27	4.18 ± 0.43	2.93 ± 0.41	27.29 ± 1.09
	治疗后	1.95 ± 0.20	4.92 ± 0.15*▲	5.67 ± 0.29*▲	29.61 ± 0.45*▲

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 3 两组神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

Table 3 Comparison on neurotransmitter level between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	观察时间	GFAP/(ng·mL ⁻¹)	MBP/(μg·L ⁻¹)	BDNF/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	34.76 ± 5.61	3.57 ± 0.49	20.83 ± 3.21
	治疗后	28.90 ± 4.28*	2.42 ± 0.35*	34.91 ± 3.65*
治疗	治疗前	35.02 ± 5.48	3.62 ± 0.45	20.61 ± 3.15
	治疗后	24.13 ± 3.97*▲	1.98 ± 0.28*▲	37.05 ± 3.90*▲

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

2.4 两组癫痫发作频率比较

治疗后, 两组发作频率明显降低, 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。

表 4 两组癫痫发作频率比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Table 4 Comparison on the frequency of epileptic seizures between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	发作频率/(次·月 ⁻¹)
对照	治疗前	9.75 ± 2.20
	治疗后	3.54 ± 0.92*
治疗	治疗前	9.83 ± 2.14
	治疗后	2.34 ± 0.61*▲

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

在治疗过程中, 对照组发生头晕 5 例, 乏力 3 例, 嗜睡 3 例, 不良反应发生率为 23.91%; 治疗组发生头晕 2 例, 乏力 1 例, 嗜睡 1 例, 不良反应发生率为 8.70%, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

癫痫是神经系统常见的慢性病变, 临床发病率高达 1%, 反复发作给患者的身心健康造成严重影响。目前临床治疗癫痫以抗癫痫药物为主。左乙拉西坦是新型抗癫痫药物, 能与突触囊泡蛋白 SV2A 结合来抑制神经元异常放电, 还能解除负性变构剂对甘氨酸能和 GABA 能的抑制, 提高中枢神经的抑制作用, 还能阻止神经元钙离子内流, 抑制神经元活性; 能够抑制神经递质的释放, 阻断其与神经末梢突触受体的结合, 发挥广泛的抗癫痫作用。左乙拉西坦口服给药具有起效快、耐受性好、生物利用度高、相互作用低等优势^[9]。王燕等^[10]研究结果表明, 左乙拉西坦单药治疗癫痫的疗效确切, 能显著改善癫痫临床症状。

中医理论认为, 癫痫属于中医“痫病”等范畴, 其主要病机为先天禀赋不足, 饮食不节, 情志失调, 过度劳累, 脑部外伤等引起脏腑功能失调, 痰浊滞于脑窍, 气机逆乱, 风阳内动, 引起神志不清、肢体抽搐、双目上视等症状^[11]。中医治疗的原则为豁痰开窍、熄风定痫等。痫愈胶囊是由黄芪、远志、丹参、党参、天麻、柴胡、当归、钩藤、酸枣仁、

郁金、胆南星、石菖蒲、白附子、六神曲、僵蚕、甘草等中药精制而成, 具有息风解痉、定惊安神、豁痰开窍的功效, 符合癫痫治疗的病机^[12]。现代药理研究表明, 痫愈胶囊中有效成分能抗惊厥、保护神经功能、镇静、改善免疫功能^[13]。

癫痫与神经递质失衡、炎症反应、氧化应激反应、神经胶质细胞增生的关系密切。GFAP 主要分布于中枢系统的星形胶质细胞, 是星形胶质细胞活化的标志物。GFAP 参与中枢神经系统多个生理活动。GFAP 水平的升高可引起 K⁺稳态功能紊乱, 引起神经元功能异常, 是导致癫痫发作的重要原因。癫痫患者的 GFAP 水平明显高于正常人群, GFAP 与认知功能具有一定的相关性^[14]。BDNF 主要分布于中枢神经系统、内分泌系统、骨骼等广泛区域中, 具有神经营养作用, 能促进神经元生长发育, 维持和促进神经元活性, 促进受损神经元再生和分化, 维持中枢神经系统正常的生理功能^[15]。癫痫患者的 BDNF 水平较低, 神经元的修复作用较差, 认知功能受到明显影响。MBP 是主要存在于髓鞘和髓核中的多肽物质, 当中枢神经系统受到损伤后, 大量的 MBP 被释放入血, 引起血清 MBP 水平升高。MBP 水平与神经功能的损伤程度呈正相关^[16]。本研究结果显示, 治疗组治疗后 GFAP、MBP 水平低于对照组, 而 BDNF 水平高于对照组, 结果提示痫愈胶囊对癫痫患者的神经递质具有一定的调节作用, 能促进神经元功能的修复。

MoCA 评分量表是临床常用的认知功能评估量表, 对早期认知功能损伤具有较高的特异性和敏感性^[17]。本研究结果发现, 治疗组治疗后 MoCA 评分的改善程度明显优于对照组。结果提示痫愈胶囊能进一步改善癫痫患者的认知功能, 其可能的机制与其能改善神经递质的分泌有关。本研究结果显示, 治疗组的不良反应发生率低于对照组。结果提示痫愈胶囊能降低抗癫痫治疗过程中的不良反应, 其机制有待进一步研究探讨。

综上所述, 痫愈胶囊联合左乙拉西坦片治疗癫痫具有较好的临床疗效, 可改善认知功能, 减少癫痫发作频率, 调节神经递质水平, 具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

- [1] 涂雪松. 癫痫的流行病学研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(8): 522-528.
- [2] 宋玉成, 郭秀珍, 王爱芹. 左乙拉西坦对癫痫患者血清

- 胶质纤维酸性蛋白水平、脑电活动及生活质量的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(1): 11-14.
- [3] 张青, 丁成赞, 刘金民, 等. 322例癫痫患者中医体质分布特点研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 5(8): 3801-3803.
- [4] 纪峰海, 高阳. 痫愈胶囊联合丙戊酸镁治疗癫痫的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 750-753.
- [5] 劳动和社会保障部, 中华医学会, 中国抗癫痫协会. 中国癫痫临床诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 14.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 35-36.
- [7] 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.
- [8] 张立秀, 刘雪琴. 蒙特利尔认知评估量表中文版的信效度研究 [J]. 护理研究, 2007, 21(11): 2906-2907.
- [9] 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): 3648-3651.
- [10] 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.
- [11] 朱昊如, 谢鸣. 中医药防治癫痫的研究进展 [J]. 中国药师, 2017, 20(9): 1583-1588.
- [12] 谢强胜, 宋协成, 谢春红, 等. 痫愈胶囊质量标准研究 [J]. 化学分析计量, 2007, 16(2): 46-48.
- [13] 任鲜卉, 申玉勤, 康静, 等. 痫愈胶囊添加治疗癫痫的临床疗效和安全性观察 [J]. 医学综述, 2015, 21(6): 1102-1103.
- [14] 宋玉成, 赵香莲. 癫痫患者血清GFAP水平变化及其与认知功能的关系 [J]. 山东医药, 2015, 55(45): 91-92.
- [15] 郝伟红, 姜红, 马慧平, 等. S100B蛋白、BDNF、IGF-1在癫痫婴儿血清中的水平及临床意义 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(9): 1186-1188.
- [16] 杨小芳, 喻明, 聂本刚, 等. 单次癫痫发作后患者血清和脑脊液中神经元特异性烯醇化酶及髓鞘碱性蛋白的变化 [J]. 华西医学, 2010, 25(11): 2007-2008.
- [17] 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.