

化风丹联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床研究

樊玉香¹, 郭电渠², 王满利¹

1. 郑州市第一人民医院 神经重症监护室, 河南 郑州 450000

2. 郑州市第一人民医院 神经外科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨化风丹联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 10 月—2021 年 10 月在郑州市第一人民医院神经内科收治的 80 例癫痫患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者口服丙戊酸钠缓释片(I), 20~30 mg/kg, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服化风丹, 8~10 丸/次, 3 次/d。两组连续用药 18 d。观察两组的临床疗效、临床症状改善时间、癫痫发作次数与持续时间。比较两组治疗前后蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分及血清高迁移率族蛋白 (HMGB-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 97.50%, 显著高于对照组的 77.50% ($P < 0.05$)。治疗过程中, 治疗组出现头痛、疲倦、肌肉阵挛、全身肌肉痛好转时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组癫痫发作次数和发作持续时间均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组癫痫发作次数和发作持续时间低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 MoCA 评分较治疗前均显著提高 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组 MoCA 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、HMGB-1 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清因子水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 化风丹联合丙戊酸钠治疗癫痫具有较好的临床疗效, 能提高患者的认知功能, 降低癫痫发作频率和炎症反应, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 化风丹; 丙戊酸钠缓释片(I); 癫痫; 临床症状改善时间; 蒙特利尔认知评估量表评分

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)05 - 0999 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.012

Clinical study of Huafengdan combined with sodium valproate in treatment of epilepsy

FAN Yu-xiang¹, GUO Dian-qu², WANG Man-li¹

1. Neurological Intensive Care Unit, the First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

2. Department of Neurosurgery, the First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Huafengdan combined with sodium valproate in treatment of epilepsy. **Methods** A total of 80 epilepsy patients admitted to Department of Neurology of First People's Hospital of Zhengzhou from October 2020 to October 2021 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 40 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Sodium Valproate Sustained-release Tablets (I), 20 — 30 mg/kg, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huafengdan on the basis of the control group, 8 — 10 pills/time, three times daily. Both groups were treated for 18 d. After treatment, clinical efficacy and improvement time of clinical symptoms, number and duration of seizures were observed. The changes of Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score, high mobility group protein (HMGB-1), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 97.50%, significantly higher than that of the control group (77.50%) ($P < 0.05$). During the treatment, the improvement time of clinical symptoms such as headache, fatigue, muscle clonus, and systemic muscle pain in the treatment group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the number and duration of seizures in both groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the number and duration of epileptic seizures in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, MoCA score in both groups was significantly higher than that before treatment

收稿日期: 2021-12-20

基金项目: 河南省科技攻关计划项目 (LHGJ20200701)

作者简介: 樊玉香, 副主任医师, 研究方向是脑血管病和癫痫。E-mail: gzj060423@163.com

($P < 0.05$), and MoCA score in treatment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-1 β , TNF- α , and HMGB-1 in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum factor level in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Huafengdan combined with sodium valproate has good clinical effect in treatment of epilepsy, and can improve the cognitive function of patients, reduce the frequency of seizures and inflammatory response, which has certain clinical application value.

Key words: Huafengdan; Sodium Valproate Sustained-release Tablets (I); epilepsy; improvement time of clinical symptoms; MoCA score

癫痫是在神经系统疾病中发病率处于第 2 位的慢性疾病, 长期控制不佳的痫性放电会加重神经元的死亡^[1]。这种放电通过在电化学平衡中产生波动而破坏大脑的正常功能, 从而导致人体无法控制的抽搐, 导致神经系统功能障碍^[2]。严重的癫痫会影响患者的社会角色, 使患者脱离社会, 甚至丧失劳动能力, 并对患者家庭带来沉重的负担^[3]。中医药认为癫痫属于“痫病”的范畴, 其病位与肝最为密切, 亦关乎脾、肾、心、脑^[4]。其病机多为脏气不平, 肝风上扰, “痰浊”“血瘀”阻于脑窍, 日久亦可化火致痫^[5]。化风丹具有熄风镇痉、豁痰开窍的功效, 主治风痰闭阻证, 减少癫痫患者的发作次数, 缩短癫痫持续时间, 能改善患者日常生活能力^[6]。丙戊酸钠属于强效苷酶抑制剂, 可通过中枢神经系统发挥其药理作用, 降低神经元异常放电频率, 对抗多种类型的惊厥发作^[7]。因此, 本研究探讨化风丹联合丙戊酸钠治疗癫痫的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 10 月—2021 年 10 月在郑州市第一人民医院神经内科收治的 80 例癫痫患者, 其中男性 47 例, 女性 33 例; 年龄 22~76 岁, 平均年龄为 (49.03 \pm 1.52) 岁; 病程为 6 个月~5 年, 平均病程 (2.87 \pm 1.46) 年。

纳入标准: 均符合《癫痫诊治指南》^[8]的诊断标准; 均经过本人及家属同意, 并签订知情同意书。

排除标准: 患有严重的心、肝、肾等脏器疾病者; 药物过敏者; 妊娠及哺乳妇女; 患有免疫性疾病者; 患有精神性疾病者。

1.2 药物

丙戊酸钠缓释片(I)由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产, 规格 0.5 g/片, 产品批号 202007003、202108017。化风丹由贵州万胜药业有限责任公司生产, 规格 0.12 g/丸, 产品批号 202009016、202108030。

1.3 分组和治疗方法

依据随机数字表法将所有患者分为对照组和治

疗组, 每组各 40 例。其中对照组男 24 例, 女性 16 例; 年龄 22~74 岁, 平均年龄 (48.36 \pm 1.38) 岁; 病程为 6 个月~4.7 年, 平均病程 (2.65 \pm 1.71) 年。治疗组患者男性 23 例, 女性 17 例; 年龄为 24~76 岁, 平均年龄为 (50.12 \pm 1.26) 岁; 病程为 6.8 个月~5 年, 平均病程 (2.84 \pm 1.51) 年。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组口服丙戊酸钠缓释片(I), 20~30 mg/kg, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服化风丹, 8~10 丸/次, 3 次/d。观察两组用药 18 d 治疗效果。

1.4 临床疗效标准^[9]

显效: 症状基本消失, 癫痫发作频率显著降低; 有效: 症状明显缓解, 癫痫发作频率有所减少; 无效: 症状未见改变, 甚至出现加重迹象。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 认知功能评估 所有患者均在治疗前后采用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评估, 对注意集中、抽象思维、记忆、视结构技能、语言、执行功能、计算、定向力 8 个项目进行测定, 正常为 ≥ 26 分, 总分为 30 分^[10]。

1.5.2 癫痫发作次数与持续时间 治疗期间, 患者家属观察癫痫发作次数、癫痫发病持续时间, 并观察患者临床症状好转时间。

1.5.3 血清因子测定 患者均在清晨空腹时采集上肢肘部静脉血 5 mL, 使用离心机, 半径 9 cm, 转速 3 000 r/min, 离心 10 min, 分离出上清液, 并保存在 -40 $^{\circ}$ C 的冰箱中待检, 采用酶联免疫吸附法测定高迁移率族蛋白 (HMGB-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 操作时严格按照试剂盒说明进行。

1.6 药物不良反应观察

治疗过程中, 观察患者发生恶心、头痛、胃痛、过敏性皮疹等不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件, 计数资料用 χ^2 检验, 以

百分比表示; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 疗效结果分析

治疗后, 治疗组总有效率是 97.50%, 显著高于对照组的 77.50% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状好转时间比较

治疗过程中, 治疗组患者出现头痛、疲倦、肌肉阵挛、全身肌肉痛好转时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组癫痫发作次数和持续时间比较

治疗后, 两组癫痫发作次数和发作持续时间均

较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组癫痫发作次数和发作持续时间低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 MoCA 评分比较

治疗后, 两组 MoCA 评分较治疗前均显著提高 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组 MoCA 评分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、HMGB-1 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清因子水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	19	12	9	77.50
治疗	40	31	8	1	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状好转时间/d			
		头痛	疲倦	肌肉阵挛	全身肌肉痛
对照	40	13.43 \pm 3.83	15.61 \pm 1.47	13.84 \pm 3.46	14.74 \pm 3.48
治疗	40	6.92 \pm 1.71*	7.52 \pm 1.13*	7.43 \pm 2.35*	11.26 \pm 1.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组癫痫发作次数和持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on number and duration of seizures between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	癫痫发作次数/(次·月 ⁻¹)		发作持续时间/min	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	4.26 \pm 0.65	3.11 \pm 0.48*	6.44 \pm 1.03	4.31 \pm 0.64*
治疗	40	4.47 \pm 0.57	1.57 \pm 0.39* [▲]	6.37 \pm 1.12	2.25 \pm 0.47* [▲]

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 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on MoCA score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MoCA 评分	
		治疗前	治疗后
对照	40	17.58 \pm 0.26	21.25 \pm 0.79*
治疗	40	17.61 \pm 0.33	29.34 \pm 1.21* [▲]

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 5 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-1β/(ng·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	HMGB-1/(pg·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	61.22±5.31	18.28±4.36	46.34±4.27	115.31±16.47
		治疗后	45.13±4.54*	14.68±2.18*	36.23±3.07*	79.38±12.16*
治疗	40	治疗前	60.35±5.27	18.39±4.16	45.42±4.36	114.52±15.77
		治疗后	33.76±2.35*▲	11.26±1.73*▲	26.43±2.64*▲	65.29±11.25*▲

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

2.6 两组药物不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生恶心 2 例, 头痛 1 例, 胃痛 2 例, 过敏性皮疹 1 例, 不良反应发生率是 15.0%; 治疗组发生恶心 1 例, 胃痛 1 例, 过敏性皮疹 1 例, 不良反应发生率是 7.5%, 治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

癫痫是严重的慢性神经系统病变中常见的一种, 由于大脑神经元的过度兴奋, 并发生异常放电, 而引起神经系统疾病^[11]。所有年龄段均可发病, 其发作具有持久性、易感性的特征, 且在近些年发病率有上升趋势^[12]。长期反复的癫痫发作, 可能会导致患者出现认知功能障碍、抑郁、焦虑情绪障碍等情况, 对患者身体状况及生活质量方面产生严重的影响^[13]。中医学认为癫痫归属于“痫病”等范畴, 遗传因素、劳作过度、起居失调、情志内伤、脑部疾病均可诱发该病, 其相关记载最早见于《灵枢·癫狂》: “癫痫发作, 反僵, 脊痛, 引口啼呼, 终喘悸”^[14]。该病的病因病机复杂, 痰、风、热均参与癫痫发作, 其病位与肝脏密切相关, 因肝体失养, 引发诸身气机逆乱, 津液运化失调, 痰生湿聚, 继而化热, 久而久之引起清窍蒙蔽发病^[15]。早期治疗可以快速改善患者神经损伤情况, 但长期使用抗癫痫药物多伴有嗜睡、乏力、头痛、记忆力减退等不良反应^[16]。中医药辅助治疗可以明显提高患者的治疗效果、提高其依从性, 从而改善患者的生活质量^[17]。化风丹是由胆南星、羌活、独活、防风、天麻、人参、川芎、荆芥、粉草、全蝎共计 10 味中药组成的中成药, 诸药共奏, 搜风通络之力较强, 行气开郁、解痉开窍、平肝潜阳、豁痰息风、祛风化痰通络的功效^[18]。丙戊酸钠是一个不含氮的广谱抗癫痫药, 可使药物有效成分轻易透过患者的血脑屏障, 阻滞 Na⁺通道, 减少 Ca²⁺内流, 降低神经元兴奋性, 从而抑制癫痫的发生^[19-20]。

本研究结果显示, 治疗组出现头痛、疲倦、肌肉阵挛、全身肌肉痛等临床症状好转时间均短于对照组, 说明化风丹联合丙戊酸钠治疗癫痫可以有效改善患者症状, 提高临床疗效。本研究结果显示, 治疗组治疗后癫痫发作次数及持续时间均低于对照组; 治疗组治疗后 MoCA 评分高于对照组; 治疗组治疗后 IL-6、IL-1β、TNF-α、HMGB-1 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 说明化风丹联合丙戊酸钠治疗癫痫能有效减少癫痫发作频率, 降低患者的炎症反应, 使患者的认知功能和生活质量得以有效提高^[21]。其中 IL-6 作为一种炎症因子参与癫痫发生发展过程, 在癫痫发作的早期阶段, 癫痫患者脑脊液及血浆中可以见到 IL-6 水平升高。IL-1β 参与细胞免疫调节作用, 同时在中枢神经系统内, 存在多种细胞因子受体, 当细胞因子和其受体结合后, 可影响脑内多方面功能活动, 改变中枢神经系统兴奋性, 参与癫痫发病过程^[22]。TNF-α 是一种由活化单核-巨噬细胞产生活性作用较广泛的细胞因子, 有增强兴奋性神经介质谷氨酸的兴奋毒作用, 其在中枢神经系统内对海马锥体细胞产生兴奋性影响, 并能减弱抑制性突触后电位活动, 最终导致癫痫放电。HMGB-1 与癫痫的发生和发展过程有密切关系, 可使病灶中神经元、星形胶质细胞变性, 导致 HMGB1 大量释放而发病^[23]。

综上所述, 化风丹联合丙戊酸钠治疗癫痫具有较好的临床疗效, 能提高患者的认知功能, 降低癫痫发作频率和炎症反应, 具有一定的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邱文娟, 胡小伟, 张正春. 癫痫发病机制及治疗的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(10): 501-502.
- [2] 王学峰, 王琳媛, 彭希. 癫痫药物治疗及发病机制研究: 十年进展及展望 [J]. 中国现代神经疾病杂志,

- 2010, 8(1): 71-73.
- [3] 肖波, 江利敏. 癫痫的发病机制 [J]. 临床内科杂志, 2004, 21(9): 482-484.
- [4] 鲁仲平. 癫痫的中医治疗 [J]. 中外健康文摘 2011, 8(8): 419-421.
- [5] 郑香春, 刘金民. 癫痫中医证候规范化研究的思路和方法探析 [J]. 中医药学报, 2008, 12(1): 68-69.
- [6] 郑曙光, 缪美淑. 化风丹治疗癫痫病临床观察 [J]. 贵阳中医学院学报, 1996, 18(1): 105-106.
- [7] 石磊, 钱军, 唐镜波, 等. 丙戊酸钠治疗癫痫的血药浓度监测 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(6): 612-613.
- [8] 彭凯润, 王国良. 癫痫诊治指南 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 224-228.
- [9] 王新德, 吴逊. 神经病学: 癫痫和发作性疾病 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 152-155.
- [10] 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): 303-305.
- [11] 沈鼎烈. 癫痫治疗的现状 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(1): 339-341.
- [12] 王薇薇, 陈静, 吴逊. 成年癫痫患者生活质量的研究 [J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(3): 135-138.
- [13] 臧颖卓, 范亚林, 李虹, 等. 癫痫发病机制的研究现状 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2009, 11(1): 405-407.
- [14] 王越, 刘金民, 李淑芳, 等. 癫痫中医证型及证候要素分布规律的文献研究 [J]. 环球中医药, 2013, 10(1): 286-288.
- [15] 孙宇丹, 刘毅. 癫痫中医辨证论治及药物治疗研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(17): 632-635.
- [16] 胡跃强, 刘泰, 祝美珍, 等. 中西医结合治疗癫痫 38 例临床观察 [J]. 四川中医, 2009, 27(7): 391-393.
- [17] 周成, 王净净, 李振光. 癫痫中西医康复的研究进展 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2009, 15(3): 161-163.
- [18] 陈春鹏, 笄玉兰. 拉莫三嗪联合化风丹治疗初诊癫痫的疗效评价 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(20): 311-313.
- [19] 李格, 杨小华. 丙戊酸钠治疗癫痫 300 例临床分析 [J]. 神经损伤与功能重建, 2011, 6(6): 325-327. 李琳琳, 徐磊, 张运伟, 等.
- [20] 奥氮平联合丙戊酸钠治疗难治性癫痫持续状态的临床效果观察 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2285-2288.
- [21] 肖倩, 赵永波. 癫痫与炎性因子 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(1): 611-613.
- [22] 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, 11(2): 173-175.
- [23] 彭安娇, 何时旭, 朱曦, 等. 炎症在癫痫发病机制中的研究进展 [J]. 癫痫杂志, 2018, 4(1): 301-302.

[责任编辑 金玉洁]