

定痫汤加味辅助治疗癫痫全面性发作的疗效及对脑电图间期放电、氧化应激的影响

王小娣, 赵东鹰

河南科技大学第二附属医院中医科, 河南 洛阳 471000

【摘要】目的: 观察定痫汤加味辅助治疗癫痫全面性发作的疗效及对脑电图间期放电(IEA)、氧化应激的影响。**方法:** 选取84例癫痫全面性发作患者,按照信封法随机分为观察组43例与对照组41例。对照组接受常规治疗,观察组在对照组基础上给予定痫汤加味辅助治疗。比较2组临床疗效、IEA情况及不良反应,并比较2组治疗前后氧化应激指标[总抗氧化能力(T-AOC)、还原型谷胱甘肽(GSH-Px)、丙二醛(MDA)]、癫痫患者生活质量评定量表-31(QOLIE-31)评分及蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评分。**结果:** 观察组治疗总有效率88.37%,高于对照组70.73% ($P<0.05$)。观察组治疗后IEA情况优于对照组,且观察组IEA消失或下降超过50%的比例为81.40%,高于对照组56.10% ($P<0.05$)。治疗前,2组T-AOC、GSH-Px、MDA水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后,2组T-AOC、GSH-Px水平较治疗前升高 ($P<0.05$),MDA较治疗前降低 ($P<0.05$),且观察组T-AOC、GSH-Px水平高于对照组 ($P<0.05$),MDA水平低于对照组 ($P<0.05$)。治疗前,2组QOLIE-31、MOCA评分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后,2组QOLIE-31评分均高于治疗前 ($P<0.05$),且观察组高于对照组 ($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.611, P=0.435$)。**结论:** 采取定痫汤加味辅助治疗癫痫全面性发作患者效果良好,可明显改善患者IEA及氧化应激指标,且安全性较高。

【关键词】 癫痫全面性发作;定痫汤;脑电图间期放电;氧化应激;认知功能;生活质量

【中图分类号】 R277.7; R742.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 01-0076-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.01.016

Curative Effect of Modified Dingxian Decoction in Adjuvant Therapy of Grand Mal Seizure and Its Effect on Interictal Epileptiform Activity on Electroencephalogram and Oxidative Stress

WANG Xiaodi, ZHAO Dongying

Abstract: Objective: To observe the curative effect of modified Dingxian Decoction in adjuvant therapy of grand mal seizure and its effect on interictal epileptiform activity(IEA) on electroencephalogram and oxidative stress. **Methods:** A total of 84 cases of patients with grand mal seizure were selected and randomly divided into the observation group and the control group according to the envelope method, with 43 and 41 cases in each group respectively. The control group was given conventional treatment, and the observation group was additionally treated with modified Dingxian Decoction based on the treatment of the control group. Clinical effects, IEA condition, and adverse reactions were compared between the two groups. The oxidative stress indexes including total antioxidant capacity(T-AOC), glutathione peroxidase(GSH-Px) and malondialdehyde(MDA), the Quality of Life in Epilepsy Inventory-31(QOLIE-31) Score, and

【收稿日期】 2021-04-21

【修回日期】 2022-10-14

【基金项目】 2022年度河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20220697)

【作者简介】 王小娣(1981-),女,副主任中医师, E-mail: heluo_shuwu@163.com。

【通信作者】 赵东鹰(1966-),女,主任中医师, E-mail: 15037906575@163.com。

the Montreal Cognitive Assessment(MOCA) Score were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 88.37% in the observation group, higher than that of 70.73% in the control group($P < 0.05$). After treatment, the IEA condition in the observation group was better than that in the control group, and the percentage of disappearance or decrease of IEA more than 50% in the observation group was 81.40%, higher than that of 56.10% in the control group($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of levels of T-AOC, GSH-Px and MDA between the two groups($P > 0.05$). After treatment, levels of T-AOC and GSH-Px in the two groups were increased when compared with those before treatment($P < 0.05$), and MDA levels were decreased($P < 0.05$); levels of T-AOC and GSH-Px in the observation group were higher($P < 0.05$), and MDA level was lower than those in the control group($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of scores of QOLIE-31 and MOCA between the two groups($P > 0.05$). After treatment, scores of QOLIE-31 in the two groups were higher than those before treatment($P < 0.05$), and the score in the observation group was higher than that in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups($\chi^2=0.611$, $P=0.435$). **Conclusion:** Modified Dingxian Decoction in adjuvant therapy of grand mal seizure has a good effect and high safety, which can significantly improve IEA on electroencephalogram and oxidative stress indicators.

Keywords: Grand mal seizure; Dingxian Decoction; Interictal epileptiform activity; Oxidative stress; Cognitive function; Quality of life

癫痫全面性发作为癫痫发作中的一种类型,具有一过性的特点,患者突发突止,时间较为短暂,其脑部神经元放电异常导致机体神经组织电生理功能出现暂时异常现象,经脑电图监测可发现异常放电。经临床治疗后,多数癫痫患者可控制发作乃至痊愈,但仍存在一部分疗效较差甚至病情进展为难治性癫痫者,对患者生活质量造成严重威胁。中医将癫痫归于痫病范畴,认为其发病之本为五脏虚损,而其发作期主要为邪实。中医药治疗癫痫的实践经验丰富,为进一步证实中医药治疗癫痫的有效性,笔者观察定痫汤加味辅助治疗癫痫全面性发作的疗效及对脑电图间期放电(IEA)、氧化应激的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 西医诊断符合《临床诊疗指南:癫痫病分册》^[1]中癫痫的诊断标准。癫痫每天发作超过2次;存在脑电图或影像学变化;发作有易感性(如遗传、外伤等因素)。中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》^[2]中癫痫的诊断标准:存在眩晕、胸闷等发作先兆;存在家族史,诱发因素为劳累、情志过

极等;发病突然且反复;有突然昏倒、多汗、呕吐等现象。

1.2 纳入标准 符合上述诊断标准;处于癫痫全面性发作阶段;已使用2年以上抗癫痫药,但发作未能有效控制者;患者家属知情同意本研究。

1.3 排除标准 处于癫痫继发全面发作或部分性发作阶段者;存在心、肝等严重功能异常者;癫痫由遗传病、脑创伤、中枢神经感染等造成;女性处于妊娠、哺乳阶段。

1.4 一般资料 选取2017年9月—2019年9月河南科技大学第二附属医院收治的癫痫全面性发作患者84例,按照信封法随机分为观察组43例与对照组41例。观察组男26例,女17例;平均年龄(44.79 ± 5.54)岁;平均病程(4.35 ± 1.12)年。对照组男25例,女16例;平均年龄(45.08 ± 5.61)岁;平均病程(4.47 ± 1.15)年。2组一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 接受常规药物治疗,癫痫全面发作期静脉推注苯巴比妥(福建省闽东力捷迅药业有限公

司, 国药准字 H20057384, 规格: 0.1 g), 剂量为 10~20 mg/kg, 之后调整为 5 mg/(kg·d); 癫痫发作时静脉推注地西洋(济川药业集团有限公司, 国药准字 H32021652, 规格 2 mL: 10 mg), 剂量为 0.2~0.5 mg/kg。

2.2 观察组 在对照组基础上给予定痫汤加味辅助治疗。处方: 柴胡、天麻各 15 g, 牡蛎、石菖蒲、水蛭、法半夏、浙贝母各 10 g, 地龙 6 g。加味: 痰火上扰证加黄芩、黄连各 6 g, 以清热祛痰; 风痰阻闭证加僵蚕 5 g, 以散风祛痰; 心脾两虚证加当归、黄芪各 8 g, 以养心益脾; 瘀阻脑络证加川芎、丹参各 8 g, 以行血散瘀; 肝肾阴虚证加茯苓、熟地黄各 6 g, 以补肝益肾; 血虚风动证加白芍、牡丹皮各 10 g, 以散风补血。每天 1 剂, 水煎取汁 300 mL, 分 2 次口服。

2 组均以 4 周为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②IEA。治疗 3 个疗程后对 2 组进行脑电图检查, 评估 2 组 IEA 情况。正常: IEA 全部消失; 明显好转: IEA 下降超过 50%; 好转: IEA 下降 25%~49%; 无改变: IEA 无改变; 增加: IEA 增加^[3]。③总抗氧化能力(T-AOC)、还原型谷胱甘肽(GSH-Px)、丙二醛(MDA)含量。于治疗前后抽取 2 组清晨空腹静脉血, 运用酶联免疫吸附法测定。④采取癫痫患者生活质量评定量表-31(QOLIE-31)^[4]对 2 组治疗前后生活质量进行评价, 该表共 31 条项目, 8 个维度, 总分 100 分, 得分越高患者生活质量越好。⑤蒙特利尔认知评估量

表(MOCA)^[5]。对治疗前后 2 组认知功能进行评价, 满分 30 分, 得分越高患者认知功能愈佳。⑥不良反应。

3.2 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计学软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验; 计数资料用百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《神经病学》^[6]的相关标准拟定。显效: 临床表征消失, 脑电图恢复正常, 停药 6 个月无复发; 有效: 临床表征及脑电图改善, 发病间期加长, 发作频率降低超过 50%; 无效: 临床表征短期减轻且停药后复发, 或脑电图未改变且发作频率降低低于 50%。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组临床疗效为 88.37%, 高于对照组 70.73%($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	43	23(53.49)	15(34.88)	5(11.63)	38(88.37)
对照组	41	13(31.71)	16(39.02)	12(29.27)	29(70.73)
<i>Z</i> / χ^2 值			5.435		4.501
<i>P</i> 值			0.020		0.034

4.3 2 组治疗后 IEA 比较 见表 2。观察组治疗后 IEA 下降高于对照组, 且观察组 IEA 消失或下降超过 50%的比例为 81.40%, 高于对照组 56.10%($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗后 IEA 比较							例(%)
组别	例数	正常	明显好转	好转	无改变	增加	IEA 消失或下降超过 50%
观察组	43	16(37.21)	19(44.19)	5(11.63)	2(4.65)	1(2.33)	35(81.40)
对照组	41	9(21.95)	14(34.15)	10(24.39)	5(12.20)	3(7.31)	23(56.10)
<i>Z</i> / χ^2 值				5.743			6.285
<i>P</i> 值				0.017			0.012

4.4 2 组治疗前后 T-AOC、GSH-Px、MDA 水平比较 见表 3。治疗前, 2 组 T-AOC、GSH-Px、MDA 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 T-AOC、GSH-Px 水平均升高($P < 0.05$), MDA 水平降低($P < 0.05$), 且观察组 T-AOC、GSH-Px 水平高于对照组($P < 0.05$), MDA 水平低于对照组($P < 0.05$)。

4.5 2 组治疗前后 QOLIE-31、MOCA 评分比较

见表 4。治疗前, 2 组 QOLIE-31、MOCA 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 QOLIE-31 评分均升高($P < 0.05$), 且观察组高于对照组($P < 0.05$)。

4.6 不良反应 治疗过程中观察组出现嗜睡、头痛、食欲减退各 1 例, 不良反应发生率 6.98%; 对照组出现嗜睡 4 例, 头痛 2 例, 不良反应发生率 14.6%, 经处理后均缓解。2 组不良反应发生率比

较,差异无统计学意义($\chi^2=0.611$, $P=0.435$)。

表3 2组治疗前后T-AOC、GSH-Px、MDA水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	T-AOC(U/mL)	GSH-Px(μ g/L)	MDA(nmol/mL)
观察组	治疗前	43	12.87 $\pm$ 1.95	128.29 $\pm$ 14.23	10.06 $\pm$ 1.73
	治疗后	43	17.08 $\pm$ 1.56 ^{①②}	151.68 $\pm$ 13.54 ^{①②}	5.36 $\pm$ 0.92 ^{①②}
对照组	治疗前	41	12.63 $\pm$ 2.01	129.05 $\pm$ 14.57	9.95 $\pm$ 1.81
	治疗后	41	15.27 $\pm$ 2.12 ^①	138.11 $\pm$ 14.79 ^①	7.13 $\pm$ 1.24 ^①

注:①与同组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表4 2组治疗前后QOLIE-31、MOCA评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	QOLIE-31 评分	MOCA 评分
观察组	治疗前	43	46.85 $\pm$ 3.37	26.12 $\pm$ 0.76
	治疗后	43	68.32 $\pm$ 3.69 ^{①②}	28.43 $\pm$ 0.71
对照组	治疗前	41	47.26 $\pm$ 3.21	26.23 $\pm$ 0.80
	治疗后	41	61.04 $\pm$ 3.45 ^①	27.62 $\pm$ 0.79

注:①与同组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

5 讨论

当前治疗癫痫首选药物治疗,西医治疗重点为控制症状,但一些患者未能完全控制,且长时间服用抗癫痫西药有严重不良反应,影响疗效。癫痫归属于中医学痫病范围,其病因病机较为复杂,和外感淫邪、脑部损伤、情志不遂等具有一定关联。中医学认为,癫痫发作主要由痰、瘀、火等造成,胸膈间痰浊瘀积,经络不通,脏腑机制失调,诱发癫痫。定痫汤加味方中柴胡疏肝升阳,通畅全身气机,天麻散风活络、平肝潜阳、熄风止痉,浙贝母散结祛痰、清热解毒,法半夏燥湿祛痰,牡蛎平抑肝阳、软坚散结,地龙通经活络、清热熄风,水蛭活血化瘀、消癥通经,石菖蒲开窍益智、醒神化痰、祛湿和胃,诸药共同发挥祛瘀化痰、熄风止痉的作用。另外,本研究在定痫汤基础上及时变通,以患者症候与病情为依据进行药物加味施治。现代药理学表明,柴胡可以镇静安神、调节免疫、拮抗炎症;石菖蒲中的 α -细辛醚与水溶性成分可降低癫痫发作频率,促使神经肽Y水平上升而起到抗癫痫效果^[7-8]。本研究结果显示,相比单纯西药治疗,定痫汤加味辅助治疗的疗效更好,这与刘文等^[9]研究结果相似。本研究观察组治疗后IEA情况优于对照组,分析原因可能是中药与西药在治疗癫痫全面性发作中有相互协同的作用,可减少癫痫发作次数,改善脑部异常放电现象,进而提高疗效。

难治性癫痫患者发病中有氧化应激的参与,氧化损伤在癫痫发作中起重要作用^[10]。T-AOC、GSH-Px、MDA等均为氧化应激指标,T-AOC可反映人体抗氧化防御机制;GSH-Px是一种非酶性抗氧化剂,由细胞合成,能够保持细胞生物功能,促使机体自由基清除加速,减轻组织受损程度;MDA为膜脂过氧化终产物,机体细胞被自由基损伤的严重程度可间接由MDA含量高低反映。本研究中观察组治疗后T-AOC、GSH-Px较对照组高,MDA较对照组低,这与石俊峰等^[11]报道相似,提示定痫汤加味辅助治疗在改善患者氧化应激中作用显著,这可能与本研究方剂中的药物能够有效控制癫痫发作,改善机体整体状况及抗氧化作用有关。本研究中,观察组治疗后QOLIE-31评分高于对照组,这可能是由于定痫汤均为中草药,其药性温和,不良反应少,标本兼治,提高患者生活质量。此外,2组不良反应比较,差异无统计学意义,说明定痫汤加味具有一定安全性。

综上所述,对癫痫全面性发作患者采取定痫汤加味辅助治疗效果良好,可明显改善患者IEA及氧化应激指标,且安全性较高。

[参考文献]

- [1] 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: 16-69.
- [2] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 22.
- [3] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 214-215.
- [4] 胡音, 郭谊, 王奕琪, 等. 成人癫痫患者生活质量问卷-31-P的信度和效度分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2009, 38(6): 605-610.
- [5] 韩健, 尹琪华. 蒙特利尔认知评估量表在癫痫认知功能障碍患者中的应用价值[J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(1): 75-80.
- [6] 吴江. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 264.
- [7] 王朋倩, 吴茵, 张森, 等. 基于“病机结合病理, 药性结合药理”临证模式的柴胡加龙骨牡蛎汤防治缺血性脑卒中思路探讨[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(12): 2448-2453.
- [8] 袁旭, 李政, 王晓天, 等. 中药及其有效成分在抗癫痫中的作用与机制[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 9-18.
- [9] 刘文, 姜爱钟, 林福军. 自拟天麻止痫汤联合左乙拉西坦对癫痫全面性发作期患者炎症因子和认知功能的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(3): 510-512.
- [10] 尹小花, 王雪, 孟红梅. 氧化应激及尿酸水平在难治性癫痫中的潜在作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(8): 738-740.
- [11] 石俊峰, 冯伟, 史桂莲, 等. 平痫汤联合拉莫三嗪治疗癫痫发作期痰火扰神证疗效及对氧化-抗氧化系统的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(3): 372-376.

(责任编辑: 钟志敏)