

清心温胆汤治疗对卒中后继发性癫痫患者疗效及血清超氧化物歧化酶、丙二醛和谷胱甘肽过氧化物酶的影响

李 敏 苏林梅 秦 敏 孙维政 周 莉

(广东省第二中医院针灸康复科, 广州, 510095)

摘要 目的:探讨清心温胆汤治疗对卒中后继发性癫痫患者疗效及血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平的影响。方法:选取2014年1月至2016年2月广东省第二中医院收治的卒中后继发性癫痫患者76例为研究对象,按信封法随机分为观察组和对照组,每组38例。对照组常规给予地西洋和托吡酯治疗,观察组在对照组的基础上口服清心温胆汤治疗2个月,2组均进行为期1年的随访,比较2组疗效、Fugl-Meyer评分及治疗前后的血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等氧化应激水平,并分析观察组氧化应激指标水平与其疗效的关系。统计比较2组血常规、尿常规、便常规以及肝肾功能异常等不良反应发生情况。结果:与对照组比较,观察组治疗有效率升高($P < 0.05$),且Fugl-Meyer评分明显优于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,2组治疗2个月和1年的血清SOD和GSH-Px水平升高而同期血清MDA水平则降低($P < 0.05$)。观察组治疗2个月和1年的血清SOD和GSH-Px水平升高而同期血清MDA水平则降低($P < 0.05$),与对照组比较,观察组改变较优($P < 0.05$)。与治疗无效患者比较,其治疗有效患者治疗2个月和1年的血清SOD和GSH-Px水平升高而同期血清MDA水平则降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),Spearman相关分析结果显示,观察组血清SOD、MDA、GSH-Px水平均与其治疗有效率密切相关($r = 0.822, -0.805, 0.874, P < 0.05$)。且2组均无明显不良反应的发生。结论:常规治疗基础上采用清心温胆汤治疗可安全有效地改善卒中后继发性癫痫疗效,其作用机制可能与改善患者的氧化应激有关。

关键词 清心温胆汤;卒中;继发性癫痫;疗效;超氧化物歧化酶;丙二醛;谷胱甘肽过氧化物酶

Curative Effects of Qingxin Wendan Decoction on Patients with Secondary Epilepsy After Stroke and Effects on Serum SOD, MDA and GSH-Px levels

Li Min, Su Linmei, Qin Min, Sun Weizheng, Zhou Li

(Acupuncture and Rehabilitation Department, Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, China)

Abstract **Objective:** To investigate the curative effects of Qingxin Wendan Decoction on patients with secondary epilepsy after stroke and effects on serum SOD, MDA and GSH-Px levels. **Methods:** Seventy six patients with secondary epilepsy after stroke were divided into observation group ($n = 38$) and control group ($n = 38$) according to the envelope method. The control group was treated with diazepam and topiramate for more than 1 year, and the observation group was treated with Qingxin Wendan Decoction for 2 months on the basis of the control group treatment. Curative effect of both groups were evaluated and compared. The serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GSH-Px) and other oxidative stress indicators levels were detected and compared before and after treatment. The relationship between serum oxidative stress index level with curative effect in the observation group were analyzed, and routine blood routine, urine routine, stool routine and abnormal liver and kidney function adverse reactions of two groups were compared. **Results:** Compared with the control group, the effective rate of the observation group was increased ($P < 0.05$). The Fugl-Meyer score was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, after treated for 2 months and 1 years serum SOD and GSH-Px levels in the observation group were increased, while in the same time, serum MDA level in the observation group decreased ($P < 0.05$). Compared with before treatment, after treated for 2 months and 1 years serum SOD and GSH-Px levels in the 2 groups were increased, while in the same time serum MDA level in the 2 groups decreased ($P < 0.05$). Compared with the patients who had ineffective treatment in the observation group, after treated for 2 months and 1 year serum SOD and GSH-Px levels in the patients who had effective treatment in the observation group were increased, while in the same time serum MDA level in the patients who had effective treatment

in the observation group decreased ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the serum SOD, MDA and GSH-Px levels in the observation group were closely related to the treatment efficiency ($r = 0.822, -0.805, 0.874, P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in the two groups. **Conclusion:** Based on conventional treatment, Qingxin Wendan Decoction can effectively and safely improve the curative effect and oxidative stress of secondary epilepsy after stroke, and its mechanism may be related to improving oxidative stress in patients.

Key Words Qingxin Wendan Decoction; Stroke; Secondary epilepsy; Curative effect; Superoxide dismutase; Malondialdehyde; Glutathione peroxidase

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.019

癫痫是脑卒中常见继发疾病,可明显影响患者健康和生命安全^[1-2],因此,对脑卒中后癫痫进行及时有效的治疗十分重要。近年来中医药以其疗效佳、不良反应小的特点备受临床关注。中医认为脑卒中后癫痫属于“痫证”等范畴,《丹溪心法》言:“痫证有五……无非痰涎壅塞,迷蒙孔窍”。历代医家经过不断临床实践及研究,总结出“痰”乃本病发生的关键,脑卒中患者气机失调,机体水液代谢紊乱,水湿失布,聚湿成痰,痰浊上蒙清窍而发为本病,因此理气化痰乃治疗之核心。我们利用清心温胆汤,有效改善了脑卒中后继发性癫痫的临床症状,但对其作用机制目前尚不明。有研究显示癫痫的发生发展与氧化应激密切相关^[4,5]。设想清心温胆汤有效治疗脑卒中后癫痫的作用机制是否与氧化应激有关?为了进一步深入研究,本研究在常规治疗的基础上采用清心温胆汤治疗卒中后继发性癫痫,分析其治疗疗效和安全性,并分析了其对氧化应激的影响,具体研究方法和结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2016年2月本院收治的卒中后继发性癫痫患者76例为研究对象,按信封法将入选的中后继发性癫痫患者76例分为观察组和对照组,每组38例。对照组中男19例,女19例,平均年龄(63.56 ± 12.16)岁,观察组中男20例,女19例,平均年龄(63.68 ± 12.45)岁。观察组和对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经伦理委员会批准(伦理批件号H4829424)

1.2 诊断标准 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的急性缺血性脑卒中诊断标准^[6]。

1.3 纳入标准 经CT或MRI检查证实;发病2周内脑电图检查证实患有癫痫;患者或其家属知情同意并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 排除合并其他原因导致癫痫、脑卒中发病前存在癫痫或癫痫病史、吞咽功能障碍、其他重要脏器严重功能损伤、妊娠期或哺乳期者以及精

神异常者。

1.5 脱落与剔除标准 未完成整个疗程者;依从性差者;随访脱落者;同时参加多个研究项目者。

1.6 治疗方法 对照组常规口服可丙戊酸钠片(山东仁和堂药业有限公司,生产批号H19983059)治疗,起始剂量600 mg/d,300 mg/次,2次/d,早晚饭后各1次,温开水吞服,1周后检测血药浓度,并逐渐添加剂量至控制发作的有效剂量最低值,维持治疗剂量在800~1 000 mg/d,维持用药1年以上。对照组缓解期。观察组在对照组治疗的基础上口服清心温胆汤治疗,药方为:麦冬(去心)2.4 g、川芎1.8 g、人参1.8 g、远志(去心)1.8 g、甘草1.2 g、当归(酒浸)、白芍(酒浸)、白术(去芦,炒)、茯苓(去皮)、陈皮各3 g、半夏(姜汁炒)、枳实(麸炒)、竹茹、石菖蒲、香附(炒)、黄连(姜汁炒)各3 g,1剂/d,加水煎至300 mL,分早晚两次饭后服用,每次服用150 mL,连续治疗2个月,治疗期间避免食用刺激性食物。

1.7 观察指标 评价比较2组疗效,Fugl-Meyer评分,并在治疗前、治疗2个月和1年取空腹静脉血5 mL,常规进行离心和冷藏处理后用于血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等氧化应激指标水平的检测,均采用双抗体夹心酶联免疫分析法进行检测,检测采用德国BMG Labtech多功能酶标仪,试剂盒均由上海酶联生物有限公司提供,严格按照说明书程序进行操作。并统计比较2组血常规、尿常规、便常规以及肝肾功能异常等不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 以治疗前3个月内癫痫发作频率为基线,统计治疗结束后3个月内患者癫痫发作频率,进行疗效评价,其中治疗后3个月癫痫发作频率较基线减少3/4(含)以上为显效,治疗后3个月癫痫发作频率较基线减少1/2~3/4(不含)为有效,治疗后3个月癫痫发作频率较基线减少3/10(含)~1/2(不含)为效果差,治疗后3个月癫痫发作频率较基线减少3/10(不含)以下为无效,其中应用显效率和有效率均进行总体有效率计算^[7]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,计量资料均符合正态分布,用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本均数 t 检验进行组间比较,计数资料比较采用 χ^2 检验或 Z 检验,采用 Spearman 相关分析法分析相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 与对照组比较,观察组治疗有效率升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较(例)

组别	显效	有效	效果差	无效
观察组($n = 38$)	18	14	4	2
对照组($n = 38$)	7	15	7	9
Z		6.497		
P		<0.05		

2.2 2 组治疗前后 Fugl-Meyer 评分比较 治疗至第 2 个月时观察组 Fugl-Meyer 评分优于对照组($P < 0.05$),治疗 1 年时,观察组 Fugl-Meyer 评分仍优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 Fugl-Meyer 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	Fugl-Meyer
观察组($n = 38$)	
治疗前	36.12 ± 6.14
治疗 2 个月	49.28 ± 11.24 * Δ
治疗 1 年	61.98 ± 15.65 * Δ
对照组($n = 38$)	
治疗前	36.31 ± 5.89
治疗 2 个月	40.44 ± 9.18 *
治疗 1 年	48.26 ± 10.28 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组血清氧化应激指标比较 2 组治疗前血清 SOD、MDA、GSH-Px 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,观察组治疗 2 个月和 1 年的血清 SOD 和 GSH-Px 水平升高而同期血清 MDA 水平则降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,2 组治疗 2 个月和 1 年的血清 SOD 和 GSH-Px 水平升高而同期血清 MDA 水平则降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 观察组不同疗效患者前后血清氧化应激指标水平比较 观察组不同疗效患者血清氧化应激指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与观察组治疗无效患者比较,其治疗有效患者治疗 2 个月和 1 年的血清 SOD 和 GSH-Px 水平升高而同期血清 MDA 水平则降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

见表 4。

表 3 2 组治疗前后血清氧化应激水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)	GSH-Px(U/L)
观察组($n = 38$)			
治疗前	80.45 ± 6.58	16.82 ± 3.32	42.65 ± 6.64
治疗 2 个月	128.68 ± 9.65 * Δ	6.62 ± 1.42 * Δ	72.25 ± 11.13 * Δ
治疗 1 年	186.64 ± 15.78 * Δ	5.12 ± 1.05 * Δ	105.42 ± 12.68 * Δ
对照组($n = 38$)			
治疗前	80.71 ± 6.68	16.79 ± 3.41	42.46 ± 6.85
治疗 2 个月	97.44 ± 7.48 *	10.66 ± 2.27 *	57.96 ± 8.61 *
治疗 1 年	115.42 ± 9.51 *	8.87 ± 1.75 *	78.51 ± 10.57 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 观察组不同疗效患者血清氧化应激水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)	GSH-Px(U/L)
有效($n = 32$)			
治疗前	80.68 ± 6.87	16.72 ± 3.38	42.81 ± 6.77
治疗 2 个月	136.59 ± 13.32 *	5.85 ± 1.23 *	75.78 ± 16.58 *
治疗 1 年	195.25 ± 18.42 *	4.28 ± 1.02 *	109.58 ± 15.48 *
无效($n = 6$)			
治疗前	79.22 ± 6.55	17.35 ± 3.59	41.80 ± 6.52
治疗 2 个月	86.49 ± 8.27	10.73 ± 1.88	53.42 ± 10.06
治疗 1 年	140.72 ± 12.58	9.60 ± 1.12	83.23 ± 10.75

注:与无效同时间比较,* $P < 0.05$

2.4 观察组血清 SOD、MDA、GSH-Px 水平与其治疗有效率的关系分析 Spearman 相关分析结果显示,观察组血清 SOD、MDA、GSH-Px 水平均与其治疗有效率密切相关($r = 0.822, -0.805, 0.874, P < 0.05$)。

2.5 2 组治疗安全性分析 2 组均无血常规、尿常规、便常规以及肝肾功能异常等明显异常。

3 讨论

近年来随着生活方式的改变以及人口老龄化不断发展,各类脑血管疾病的发病不断增加。脑卒中是临床常见脑血管疾病,是可严重影响人类健康和生命安全的病症,而其对患者的影响并不仅限于疾病发作时,其继发疾病亦是其影响的重要部分^[8-9]。在脑卒中继发疾病中,癫痫为其常见继发疾病,可分为早期型和迟发型,脑卒中的急性出血可引发谷氨酸盐水平的增高,导致继发性神经损伤,引发癫痫等神经损失相关疾病的发生,而癫痫的发作可严重影响患者健康和正常工作与生活^[10-12]。因此,对卒中后癫痫进行有效的治疗对改善其生命质量和预后十分重要。尽管近年来关于脑血管疾病继发癫痫的治疗取得了较大进展,但其疗效仍有待进一步改善。本研究亦分析了卒中后癫痫常规西药治疗效果,本研究结果显示,卒中后癫痫常规西药治疗有效率仅约为 60%,其疗效较低,急需改善。

近年来有研究将癫痫治疗的视角转向中医。在中医视角中,癫痫为脏腑损失和神经受累引发的元

神失控导致,患者气机逆乱,肝肾受损,阴不足而生热生风,进一步导致脾胃损伤,精微不布,痰浊内聚,封闭脑窍,故引发癫痫,患者突然间出现意识丧失,不省人事,口吐涎沫,四肢抽搐,可严重影响患者的生命质量^[13-14]。因此,卒中后癫痫的治疗以平肝熄风为主。本研究在常规治疗的基础上采用清心温胆汤治疗卒中后癫痫,观察了其疗效和安全性,清心温胆汤首载于《古今医鉴》,有平肝解郁,清火化痰,益心生血的功效,方中半夏可燥湿化痰,为君药;竹茹有清热化痰、除烦止呕之功,为臣药,一温一凉,化痰和胃,止呕除烦之功备;陈皮理气行滞化痰,枳实苦寒,降气导滞消痰;佐以白术、茯苓以健脾,杜绝生痰之源;黄连清热除烦,香附行气祛痰,远志、石菖蒲开窍,川芎行气活血,人参益气,气为血帅,气足则瘀除;麦冬、白芍滋阴敛阴和营,避免诸药过燥伤阴。整方共奏气顺则痰消,痰浊得去则肝气自平。本研究结果显示,在常规治疗的基础上采用清心温胆汤治疗卒中后癫痫可明显改善疗效,且其对机体造成的不良反应小,是可安全有效改善卒中后癫痫的方法之一,且有助于癫痫致病因素之一的氧化应激的控制,其机制可能是清心温胆汤中的药物可清热平肝,理气化痰,凉血清心,涤痰开窍^[15-16],达到癫痫治疗目的,而药汤对机体影响较小,其安全性良好。且本研究亦发现清心温胆汤有助于卒中后癫痫的氧化应激的控制,氧化应激改善亦可能为其改善卒中后癫痫疗效的机制之一,这有待进一步研究证实。

综上所述,常规治疗基础上采用清心温胆汤治疗是卒中后继发性癫痫安全有效的治疗方法,而氧化应激可能为其疗效评估的参考指标。

参考文献

- [1] Hansen J, Åsberg S, Kumlien E, et al. Cause of death in patients with poststroke epilepsy: Results from a nationwide cohort study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0174659.
- [2] Chou CC, Yen DJ, Lin YY, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibi-

tors and Poststroke Epilepsy: A Population-Based Nationwide Study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(2): 193-199.

- [3] 王晓飞. 浅谈温胆汤的临床运用[J]. *大家健康(下旬版)*, 2016, 10(3): 44.
- [4] 巫祖强, 刘吉昌, 栗璇, 等. 中西医结合治疗脑血管病继发癫痫的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(2): 175-176.
- [5] 姚宇晨, 涂悦, 陈旭义, 等. 癫痫病中医病因证型研究进展[J]. *中国医药*, 2014, 9(4): 599-601.
- [6] 吴韶蕊, 毓青, 姚晓娟, 等. 卒中后癫痫的临床特点和抗癫痫药物治疗转归[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(11): 1016-1020.
- [7] 何保军, 王江涛. 中西医结合治疗难治性癫痫 52 例[J]. *陕西中医*, 2005, 26(2): 135-136.
- [8] Wood H. Epilepsy: New insights into the treatment and consequences of poststroke epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(8): 425.
- [9] Arntz RM, Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, et al. Poststroke Epilepsy Is Associated With a High Mortality After a Stroke at Young Age: Follow-Up of Transient Ischemic Attack and Stroke Patients and Unelucidated Risk Factor Evaluation Study [J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2309-2311.
- [10] Zelano J, Lundberg RG, Baars L, et al. Clinical course of poststroke epilepsy: a retrospective nested case-control study [J]. *Brain Behav*, 2015, 5(9): e00366.
- [11] Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(5): 424-435.
- [12] Kanner AM. Association Between Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor Antidepressants and Increased Risk of Poststroke Epilepsy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(2): 179-181.
- [13] 张雅静. 菖郁温胆汤治疗癫痫 48 例[J]. *国医论坛*, 2001, 16(6): 24.
- [14] 周加信, 景红. 小柴胡汤合温胆汤加味治疗小儿癫痫 36 例[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(3): 385-385.
- [15] 陈晨. 周正华运用温胆汤临床验案举隅[J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(8): 102-103.
- [16] 宋瑞雯, 张丽萍. 温胆汤及其类方治疗情志病作用机制研究进展 [J]. *山西中医学院学报*, 2016, 17(1): 77-79.
- [17] 孔祥军, 徐进广, 李庆辉, 等. 柴桂温胆定志汤治疗癫痫 35 例临床观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2011, 31(8): 40-41, 43.

(2018-03-22 收稿 责任编辑: 芮莉莉)

(上接第 1636 页)

- [7] I Failde, I Ramos, F Fernandez-Palacín. Comparison between the GHQ-28 and SF-36 (MH 1-5) for the assessment of the mental health in patients with ischaemic heart disease [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2000, 16(4): 311-316.
- [8] McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs [J]. *Med Care*,

1993, 31(3): 247-63.

- [9] 高颖, 吴圣贤, 王少卿, 等. 证候类中药新药临床试验的证候诊断路径思考[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(8): 1010-1012.
- [10] 郭盛楠. 肝郁化热证诊断与评价量表的研制及其方法学探讨 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

(2018-06-08 收稿 责任编辑: 王明)