

柴胡加龙骨牡蛎汤治疗脑卒中后癫痫的 随机单盲对照研究

刘超¹ 王中琳²

(1 山东中医药大学第一临床医学院脑病科, 济南, 250000; 2 山东中医药大学附属医院脑病科, 济南, 250000)

摘要 目的:观察柴胡加龙骨牡蛎汤对脑卒中后癫痫的临床疗效,并评价其对外周血神经元特异性烯醇化酶(NSE)浓度的影响。方法:选取2015年1月至2016年9月山东中医药大学第一临床医学院收治的脑卒中后癫痫患者50例纳入研究,随机分为对照组和观察组,每组25例。2组患者均接受神经内科常规治疗,对照组在基础上加用丙戊酸钠缓释片,观察组在对照组治疗方案基础上加用柴胡加龙骨牡蛎汤,1剂/d,200 mL煎服,早晚温服分服。2组均连续治疗16周,观察治疗前后2组患者临床疗效、肢体运动功能评分(Fugl-Meyer评分及BBS评分)、癫痫发作次数、发作持续时间、脑电图指标以及NSE浓度变化。结果:1)治疗结束后观察组临床总有效率88%,与对照组68%比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组优于对照组。2)治疗至第4周时2组Fugl-Meyer评分和BBS评分差异无统计学意义($P > 0.05$),直至治疗第16周时观察组Fugl-Meyer评分和BBS评分均优于对照组($P < 0.05$);3)治疗后2组患者癫痫发作次数、发作持续时间、均较治疗前减少,其中观察组改善的幅度较对照组明显($P < 0.05$);治疗至第4周时2组痫样放电、累及导联数差异无统计学意义($P > 0.05$),直至治疗第16周时观察组上述治疗改善明显优于对照组($P < 0.05$);4)治疗至第4周时2组外周血NSE浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),直至治疗第16周时观察组NSE浓度明显较对照组下降($P < 0.05$)。结论:柴胡加龙骨牡蛎汤对脑卒中后癫痫发作理想疗效,其作用机制可能与下调外周血NSE浓度有关。

关键词 脑卒中;癫痫;柴胡加龙骨牡蛎汤;疗效;运动功能 NSE

Study on Single-blind, Randomized and Controlled Trail of Chaihu Jia Longgu Muli Decoction in the Treatment of Epilepsy Resulted from Cerebral Apoplexy

Liu Chao¹, Wang Zhonglin²

(1 Department of Encephalopathy, the First Clinical Medicine College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; 2 Department of Encephalopathy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Chaihu Jia Longgu Muli Decoction in the treatment of epilepsy resulted from cerebral apoplexy, and to evaluate the effects of peripheral blood neuron specific enolase (NSE) concentration. **Methods:** A total of 50 cases patients with epilepsy resulted from cerebral apoplexy treated in the First Clinical Medicine College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from January 2015 to September 2016 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 25 cases in each group. Both groups received conventional treatment in neurology, and the control group was supplemented with sodium valproate sustained-release tablets. On the basis of the treatment plan of the control group, the observation group was given Chaihu Jia Longgu Muli Decoction one dose a day (200 mL decocted as one dose), and the dose was taken separately in the morning and evening with warm water. The two groups were treated for 16 weeks. The clinical efficacy, limb motor function score, seizure frequency, duration of attack, electroencephalogram and NSE concentration of both groups were observed before and after treatment. **Results:** After the treatment, the total clinical efficiency rate of the observation group was 88%. Compared with the rate of the control group (68%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the rate of observation group was better than the control group. After the 4th week of treatment, there was no statistically significant difference in the Fugl-Meyer score, WOLF score and BBS score of both groups ($P > 0.05$). Until the 16th week of treatment, the Fugl-Meyer score, WOLF score and BBS score of observation group were better than the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the frequency and duration of seizure of patients in both groups decreased, and the observation group decreased more significantly than the control group ($P < 0.05$). At the 4th week treatment, epileptiform discharges, involving the number of leads in both groups were no statisti-

基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2015-018)

作者简介:刘超(1992.08—),女,硕士,住院医师,研究方向:中医内科脑病方向,E-mail:liuchao192@aliyun.com

通信作者:王中琳(1965.07—),男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:神经内科临床、教学与科研,E-mail:zydoctor7@126.com

cally significant ($P > 0.05$), and until 16th week of treatment, the improvement of curative efficacy of observation group was better than control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance of peripheral blood NSE concentration in the both groups at the 4th week ($P > 0.05$). Until the 16th week of treatment, the peripheral blood NSE concentration of the observation group decreased more significantly than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chaihu Jia Longgu Muli Decoction has an effective curative effect on epilepsy resulted from cerebral apoplexy, and its mechanism may be related to the decrease of NSE concentration in peripheral blood.

Key Words Cerebral apoplexy; Epilepsy; Chaihu Jia Longgu Muli Decoction; Effect; Exercise function; NSE

中图分类号: R242; R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.038

约有 7% ~ 8.51%^[1-2] 的脑卒中患者将继发癫痫, 即脑卒中后癫痫 (Epilepsy After Stroke, EAS)。随着脑卒中疾病人群数量的不断上调, EAS 的发病率亦逐年增加, 其导致神经缺损进一步损伤, 严重阻碍脑卒中患者的康复进程。抗癫痫药物虽可在一定程度上控制病情的发展, 但其不良反应大严重影响用药依从性。中医古籍并无 EAS 的病名记载, 其属于“痫病”

范畴, 与风火痰瘀 4 个因素密不可分, 正如清代何梦瑶《医碥》所言: “抽搐者, 证属风火”^[3-4]。火炎风动致气机不畅, 脏腑失调, 阴阳失衡, 清窍失养而成本病, 故豁痰平肝, 熄风通络是治疗 EAS 的关键。柴胡加龙骨牡蛎汤源自《伤寒论》, 在小柴胡汤基础上加镇静安神、清心平肝, 豁痰开窍之品, 与 EAS 病机一一对应, 临床亦不乏其有效治疗 EAS 的报道^[5-7], 但其作用机制尚不明了, 基于此本团队利用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗 50 例 EAS 患者, 并对其作用机制进行研究, 以期指导临床, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 9 月山东中医药大学第一临床医学院收治的脑卒中后癫痫患者 50 例纳入研究, 随机分为对照组和观察组, 每组 25 例。对照组中男 16 例, 女 9 例, 年龄 48 ~ 72 岁, 平均年龄 (52.37 ± 2.98) 岁, 病程 1 个月至 2 年, 平均病程 (5.28 ± 1.28) 个月; 观察组中男 15 例, 女 10 例, 年龄 47 ~ 73 岁, 平均年龄 (53.28 ± 2.76) 岁, 病程 1.5 个月至 2.5 年, 平均病程 (6.01 ± 1.33) 个月。2 组患者在年龄、性别、病程等一般情况方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准 符合 2000 年年全国第 5 届脑血管病会议中关于 EAS 的诊断; 符合国际抗癫痫联盟颁布的有关癫痫的诊断标准; 经过影像学证实存在脑梗死或者脑出血灶; 脑电图提示存在癫痫的波形^[8]。

1.3 排除标准 1) 原发性癫痫; 2) 脑外伤、重症感染、脑部肿瘤等导致的继发性癫痫; 3) 对中药过敏; 4) 存在意识障碍或精神方面疾病^[9]。

1.4 脱落或剔除标准 1) 无法完成治疗疗程; 2) 依从性差; 3) 不予签署知情同意书。

1.5 治疗方法 2 组患者均接受神经内科常规治疗: 血脂高者加阿托伐他汀钙 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20051407) 20 mg/次, 1 次/d。血糖高者根据血糖水平选择降糖口服药或者胰岛素皮下注射; 血压高者根据血压水平选用降压药。并予甲钴胺 (弥可保 卫材 (中国) 药业有限公司, 国药准字 20030812) 营养神经 0.5 mg/次, 3 次/d。脑血栓患者选用阿司匹林肠溶片 (河北天成药业股份有限公司, 国药准字 H13023809) 100 mg/次, 1 次/d。或者氢氯吡格雷 (深圳信立泰药业股份有限公司, 国药准字 H20120035) 75 mg/片, 1 次/d。抗血小板聚集, 脑栓塞患者予华法林 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H37021314) 抗凝, 根据患者 INR 水平进行剂量调整。对照组在基础上加用丙戊酸钠缓释片 (德巴金 赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 国药准字 H20140125), 15 ~ 20 mg/(kg · d)。观察组在对照组治疗方案基础上加用柴胡加龙骨牡蛎汤, 详方如下: 柴胡 15 g、黄芩 9 g、法半夏 12 g、党参 15 g、桂枝 12 g、茯苓 12 g、白术 12 g、生龙骨 30 g (先煎)、生牡蛎 30 g (先煎)、大黄 6 g、桃仁 6 g、红花 6 g、远志 9 g、石菖蒲 9 g、瓜蒌 15 g、白芍 12 g、生姜 6 g、大枣 5 枚。1 剂/d, 200 mL 煎服, 早晚温服分服。2 组均连续治疗 16 周。疗程结束后进行为期 1 年的随访。

1.6 观察指标

1.6.1 肢体运动功能评分 采用 Fugl-Meyer 评分及 BBS 评分对患者的运动能力以及平衡能力进行评估。

1.6.2 癫痫发病情况 记录 2 组患者治疗至随访结束期间癫痫发作次数、每次持续时间的情况。并用脑电图分别记录患者治疗 4 周、16 周时痫样放电、累及导联数的情况。

1.6.3 NSE 浓度变化 采用酶联免疫吸附剂测定法测定 2 组患者治疗前后外周血 NSE 浓度的变化。嘱患者前日 22:00 禁食, 次日清晨抽取肘静脉血 5

mL 置于无肝素包被的抗凝管中,随后高速低温离心,抽取上清液,并用试剂盒进行NSE浓度测定。操作过程严格按照说明书进行。

1.7 疗效判定标准 痊愈:治疗至随访结束期间无癫痫发作;显效:治疗至随访结束期间癫痫发作次数较治疗前减少 $\geq 75\%$;有效:治疗至随访结束期间癫痫发作次数较治疗前减少 $50\% \sim 74\%$;无效:治疗至随访结束期间癫痫发作次数减少 $< 50\%$ 。临床总有效率($\%$) = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,且均符合正态性。两独立样本均数间比较采用t-test,随机分组设计资料采用单因素方差分析,方差分析前使用Levene检验方差齐性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效结果 治疗结束后观察组临床总有效率 88% ,与对照组 68% 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组优于对照组。见表1。

表1 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=25$)	14(56)	7(28)	1(4)	3(12)	22(88)
观察组($n=25$)	6(24)	6(24)	5(20)	8(32)	17(68)
P					0.042
χ^2					8.21

注: $P < 0.05$

2.2 临床治疗前后肢体运动功能变化情况 治疗至第4周时2组Fugl-Meyer评分和BBS评分差异无统计学意义($P > 0.05$),直至治疗第16周时观察组Fugl-Meyer评分和BBS评分均优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

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

组别	Fugl-Meyer 评分	BBS 评分
对照组($n=25$)		
治疗前	36 \pm 7.21	38 \pm 1.24
治疗4周	44 \pm 11.25*	43 \pm 8.28*
治疗16周	49 \pm 13.34*	50 \pm 8.86*
观察组($n=25$)		
治疗前	35 \pm 7.95	37 \pm 1.87
治疗4周	43 \pm 12.37*	44 \pm 7.97*
治疗16周	57 \pm 17.64* Δ	57 \pm 10.76* Δ

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与同时期对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2组癫痫发病情况比较 治疗后2组患者癫痫发作次数、发作持续时间、均较治疗前减少,其中观察组改善的幅度较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗至第4周时2组痫样放电、累及

导联数差异无统计学意义($P > 0.05$),直至治疗第16周时观察组上述治疗改善明显优于对照组($P < 0.05$)。见表3、表4。

表3 2组癫痫发作次数及持续时间比较比较($\bar{x} \pm s$)

组别	发作次数(次/年)	发作持续时间(min/次)
对照组($n=25$)		
治疗前	2.63 \pm 0.21	4.61 \pm 0.59
治疗后	1.18 \pm 0.09*	3.11 \pm 0.15*
观察组($n=25$)		
治疗前	2.59 \pm 0.30	4.58 \pm 0.75
治疗后	0.46 \pm 0.05* Δ	2.03 \pm 0.14* Δ

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与同时期对照组比较, $\Delta P < 0.05$

表4 2组痫样放电、累及导联数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	痫样放电	累及导联数
对照组($n=25$)		
治疗前	15 \pm 1.21	7 \pm 0.68
治疗4周	13 \pm 1.25*	6 \pm 1.28*
治疗16周	10 \pm 1.31*	5 \pm 0.82*
观察组($n=25$)		
治疗前	16 \pm 0.95	7 \pm 0.71
治疗4周	12 \pm 1.47*	6 \pm 1.17*
治疗16周	9 \pm 1.12* Δ	3 \pm 0.13* Δ

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与同时期对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2组治疗前后NSE浓度比较 治疗至第4周时2组外周血NSE浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),直至治疗第16周时观察组NSE浓度明显较对照组下降($P < 0.05$)。见表5。

表5 2组NSE浓度比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	NSE
对照组($n=25$)	
治疗前	512 \pm 22.47
治疗4周	461 \pm 11.57*
治疗16周	368 \pm 9.27*
观察组($n=25$)	
治疗前	535 \pm 21.26
治疗4周	459 \pm 10.63*
治疗16周	236 \pm 3.98* Δ

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与同时期对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

现代医学认为癫痫是脑部神经元过度放电导致的,古代医家并未对癫痫进行直接的论述,归属于“痫病”“癲疾”“胎病”“痫症”“羊角风”等范畴。早在《黄帝内经》时代中医就认识了癫痫的病因,《素问·奇病论》中云:“人生而有病癲疾者……病名为胎病,此得之在母腹中时……故令子发为癲疾也”,认为病位在“巅”,明确了癫痫与脑部的关系。脑部是真气聚集之所,亦是五脏精华六腑清阳上会之

处^[10-11]。中风后虽经过抢救,但气血已亏虚,进一步损及肝肾脾,导致气机逆乱生风,水湿运化异常,痰浊内生,郁而化热,痰瘀由此随风随热而动,蒙蔽清窍而癫痫^[12]。因此,平顺气机,豁痰开窍,活血化瘀是治疗脑卒中后癫痫的关键。

柴胡加龙骨牡蛎汤乃小柴胡汤延伸之方,其介于大、小柴胡汤证之间,是和解少阳、调畅气机、镇心安神的重要汤方。方中柴胡有升发作用,《神农本草经》中认为柴胡有“推陈致新”之功效,即可升清阳又可降浊阴,可遂肝胆之性,调节五脏六腑逆乱之气,从而达到“逆气不生”之功,则痫证不生,正如刘渡舟先生言:“所谓升发作用并非柴胡本身具有上升的作用,而通过其疏肝的功能,使气机上行,从而产生升发作用”^[13]。黄芩可清除三焦之火,火清则胆气枢。半夏性辛温,辛走气能化液,三焦与胆同属少阳,半夏可清泻胆火,而胆之相火游行于三焦,故半夏亦有通调三焦之功。黄芩与半夏、生姜合用,是辛开苦降经典搭配。传统认为大黄乃泄热通便之良品,邹澍在《本经疏证》一书中写到大黄可涤痰大肠之热,乃推陈致新者以行君火之令。因此大黄是和气血之要药,并非仅仅有攻坚破击之功,其即可清散弥漫之热,又可畅一身之气^[14]。茯苓、白术可健脾渗湿祛湿,桂枝与柴胡并用可和解少阳内陷之邪,即可助茯苓通阳利小便,又可助大黄活血通络。龙骨、牡蛎是治理痰邪之神品,与茯苓、白术合用可豁肝胆之惊痰,又可助大黄导痰滞。党参、大枣健脾益气扶正。石菖蒲、远志合用安神益智,祛痰开窍。白芍养阴柔肝缓急,瓜蒌清热化痰,痰消则气顺。桃仁、红花活血化瘀通络^[15]。结果显示加用柴胡加龙骨牡蛎汤后癫痫患者临床症状进一步得到控制,癫痫发作次数及持续时间明显改善,此外患者的 Fugl-Meyer 评分和 BBS 评分亦较对照组明显提高,这说明柴胡加龙骨牡蛎汤不但可理想控制中风后癫痫的发作情况,亦可促进患者改善其肢体运动功能。

脑卒中后癫痫的发生对进一步加重脑组织缺血缺氧程度,诱发神经元进一步坏死,神经元缺血缺氧甚至坏死时可导致大量神经递质外流,从而影响细胞膜的稳定性,导致神经元变性及功能丧失,致死细胞兴奋性升高,放电加剧,最终诱发癫痫发生,形成恶性循环。当癫痫发作时,谷氨酸的神经兴奋毒性上调,大量的自由基由巨噬细胞释放,破坏血脑屏障功能,导致大量的 NSE 分泌入血, NSE 是体现神经元受损数量和程度的因子,神经元损伤越严重则 NSE 分泌越多,从而导致脑组织炎性反应的发生发

展^[16],由此有研究人员^[17]提出监测血清 NSE 浓度变化是评估癫痫预后的重要标准。本研究结果显示治疗第 16 周时观察组 NSE 浓度明显较对照组下降,这提示柴胡加龙骨牡蛎汤有效治疗脑卒中后癫痫的作用机制可能通过下调外周血 NSE 浓度实现。在研究中我们发现治疗 4 周是 2 组患者不论在癫痫症状改善方面还是下调 NSE 浓度方面无统计学意义,直至治疗 16 周后 2 组才出现统计学意义,这提示柴胡加龙骨牡蛎汤发挥疗效具有一定的时间依赖性。

总之,柴胡加龙骨牡蛎汤对脑卒中后癫痫发作理想疗效,其作用机制可能与下调外周血 NSE 浓度有关,且疗效具有一定的时间依赖性。

参考文献

- [1] 林岚, 王晓燕, 杨淑, 等. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4634-4637.
- [2] 黄远桂. 脑卒中与癫痫[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 5(5): 449-451.
- [3] 程率芳. 针药结合治疗脑卒中后癫痫临床研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(24): 103-104.
- [4] 王剑刚. 中医针药治疗脑卒中后癫痫临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(20): 30-32, 57.
- [5] 卫向龙, 陈璐, 李娟. 柴胡加龙骨牡蛎汤方中有无铅丹的对比实验研究[J]. 中医学报, 2014, 29(12): 1774-1775.
- [6] 张杰. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗神经内科疾病经验举隅[J]. 光明中医, 2011, 26(5): 1033-1035.
- [7] 叶双双. 加味柴胡加龙骨牡蛎汤治愈癫痫 30 例[J]. 中医临床研究, 2014, 6(1): 74-75.
- [8] 林岚, 王晓燕, 杨淑, 等. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4634-4637.
- [9] 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.
- [10] 吴萍萍. 使用中医综合疗法对脑卒中后癫痫患者进行治疗的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(19): 31-32.
- [11] 王敏. 中医针药应用于治疗脑卒中后癫痫患者的临床价值观察[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2017, 5(17): 85.
- [12] 胡仕强, 许冬瑞. 中医综合疗法治疗脑卒中后癫痫临床疗效分析[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(17): 108-109.
- [13] 钱卓磊, 李文涛. 止颤汤合柴胡加龙骨牡蛎汤化痰治疗帕金森病合并抑郁的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5683-5684, 5685.
- [14] 张莺, 沈叶静, 胡炜, 等. 角调音乐疗法结合柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗气郁质失眠 48 例临床观察[J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1577-1580.
- [15] 叶晓蒙, 郭伟星. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗肝胆郁热型老年不寐的临床研究[J]. 中药材, 2011, 34(5): 832-834.
- [16] 彭昌, 罗孝美, 幸黔鲁, 等. 外源性硫化氢处理对癫痫致海马神经元损伤的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(8): 805-809.
- [17] 徐建洋, 宋波, 李洪亮, 等. 癫痫患者血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶的测定[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(3): 144-146.