

黄连温胆汤辅助丙戊酸钠缓释片治疗痰火扰神型癫痫临床研究

孙璐璐

丽水市第二人民医院精神科, 浙江 丽水 323000

[摘要] 目的: 观察黄连温胆汤辅助丙戊酸钠缓释片治疗痰火扰神型癫痫的临床疗效。方法: 采用随机数字表法将丽水市第二人民医院收治的62例痰火扰神型癫痫患者分为对照组与治疗组各31例。对照组口服丙戊酸钠缓释片治疗, 治疗组给予丙戊酸钠缓释片联合黄连温胆汤治疗。比较2组治疗前后中医证候评分、简易智能精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、成人癫痫患者生活质量问卷-31-P(QOLIE-31)评分及炎症因子, 评估2组临床疗效及不良反应发生情况。结果: 治疗组总有效率96.77%, 高于对照组77.42% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分及白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 且治疗组中医证候评分及炎症因子均低于对照组($P < 0.05$)。2组治疗后MMSE、MoCA、QOLIE-31评分均较治疗前升高($P < 0.05$), 且治疗组MMSE、MoCA、QOLIE-31评分高于对照组($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率6.45%, 低于对照组29.03% ($P < 0.05$)。结论: 黄连温胆汤辅助丙戊酸钠缓释片治疗痰火扰神型癫痫疗效确切, 能够改善患者症状, 提升认知功能和生活质量, 减少炎性反应, 安全性较高。

[关键词] 癫痫; 痰火扰神型; 黄连温胆汤; 丙戊酸钠缓释片; 炎症因子

[中图分类号] R742.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 09-0022-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.09.005

Clinical Study on Huanglian Wendan Decoction Assisting Compound Sodium Valproate and Valproic Acid Sustained Release Tablets for Epilepsy of Phlegm-Fire Harassing Spirit Type

SUN Lulu

Department of Psychiatry, The Second People's Hospital of Lishui, Lishui Zhejiang 323000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Huanglian Wendan Decoction assisting Compound Sodium Valproate and Valproic Acid Sustained Release Tablets for epilepsy of phlegm-fire harassing spirit type. **Methods:** A total of 62 cases patients with epilepsy of phlegm-fire harassing spirit type admitted to The Second People's Hospital of Lishui were divided into the control group and the treatment group by random number table method, with 31 cases in each group. The control group was treated with Compound Sodium Valproate and Valproic Acid Sustained Release Tablets orally, and the treatment group was treated with Huanglian Wendan Decoction and Compound Sodium Valproate and Valproic Acid Sustained Release Tablets. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, the scores of Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and Quality of Life in Epilepsy-31-P (QOLIE-31), and inflammatory factors were compared between two groups. The clinical effects and the incidence of adverse reactions were evaluated in two groups. **Results:** The total effective rate was 96.77% in treatment group, higher than that of 77.42% in control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores and the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor

[收稿日期] 2023-11-11

[修回日期] 2024-02-04

[作者简介] 孙璐璐 (1995-), 女, 住院医师, E-mail: lulu986787551.cn@qq.com。

necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the above indexes in treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of MMSE, MoCA, and QOLIE-31 in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); and the above scores in treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 6.45% in treatment group, lower than that of 29.03% in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huanglian Wendan Decoction assisting Compound Sodium Valproate and Valproic Acid Sustained Release Tablets has a definite curative effect for epilepsy of phlegm-fire harassing spirit type, which can improve symptoms, enhance cognitive function and quality of life, and reduce inflammatory reactions, with high safety.

Keywords: Epilepsy; Phlegm-fire harassing spirit type; Huanglian Wendan Decoction; Compound Sodium Valproate and Valproic Acid Sustained Release Tablets; Inflammatory factors

癫痫是临床常见的神经系统异常疾病,不良的痫性放电会损害神经元,扰乱电化学平衡,影响大脑正常功能,造成意外伤害,严重影响患者社交和生活质量^[1-2]。丙戊酸钠是临床常用的抗癫痫药物,能够通过调节神经传导和抑制异常放电,降低癫痫发作的频率和强度,但长期使用会出现药物耐受性,降低疗效甚至失效^[3]。中医将癫痫归属于痫病范畴,痰火扰神证是癫痫常见证型之一,病机为痰火上扰,导致气机在体内郁滞,引发神明昏乱,治疗以清热化痰、开窍醒神为原则。黄连温胆汤具有调和气机、清热宁心、化痰开窍的功效。本研究观察黄连温胆汤辅助丙戊酸钠治疗痰火扰神型癫痫的临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合癫痫的诊断标准^[4]。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;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)。

1.2 辨证标准 参照文献[5]中痰火扰神型辨证标准拟定。主症:猝然仆倒,四肢强直拘挛,口吐白沫,口中有声音,不省人事;次症:烦躁不安,痰鸣漉漉,气高息粗,口臭便干;舌脉:舌质暗红或红,舌苔黄腻,脉弦滑。

1.3 纳入标准 符合诊断、辨证标准;未曾接受过类似研究药物治疗;依从性好,无精神意识障碍;患者或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并心肝肾功能障碍;伴有药物过敏史;有凝血或免疫功能障碍;妊娠或哺乳期妇女。

1.5 一般资料 选取2021年7月—2023年7月丽水市第二人民医院收治的62例痰火扰神型癫痫患者,按随机数字表法分为对照组、治疗组各31例。对照组男19例,女12例;年龄23~75岁,平均 (48.42 ± 7.13) 岁;病程1~6年,平均 (2.71 ± 0.52) 年;体质量52~86 kg,平均 (67.15 ± 8.16) kg。治疗组男17例,女14例;年龄22~73岁,平均 (48.37 ± 7.08) 岁;病程1~7年,平均 (2.68 ± 0.49) 年;体质量51~88 kg,平均 (67.20 ± 8.22) kg。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经丽水市第二人民医院医学伦理委员会批准(20210615-01)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予丙戊酸钠缓释片(信东生技股份有限公司,国药准字HC20181023)治疗,每次5 mg,每天1次。

2.2 治疗组 治疗组在对照组基础上联合黄连温胆汤治疗,处方:法半夏、茯苓、竹茹各20 g,陈皮18 g,枳实、生姜各12 g,炙甘草6 g,黄连3 g。每天1剂,水煎煮,每次200 mL,早晚各温服1次。

2组均治疗1个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。参考文献[5]相关量表评估2组治疗前后意识状态(1~4分)、意识障碍持续时间(1~5分)、强直持续时间(1~4分)、抽搐(阵挛)持续时间(1~4分)中医证候评分,总分4~17分,得分越高症状越严重。②认知功能。采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估2组治疗前后认知功能,其中MMSE内容包括记忆、定向、注意力、计算、言语能

力等，总分0~30分，分数越高认知功能越好；MoCA包含视觉空间、记忆、注意力、执行、计算、时间定向力、语言、地点定向力等8个认知领域，总分0~30分，分数越高认知功能越好^[6-7]。③成人癫痫患者生活质量问卷-31-P(QOLIE-31)^[8]。采用QOLIE-31评估2组治疗前后生活质量，内容包含身体功能、情绪、认知、社交、角色功能等8个维度，分值0~100分，分数越高生活质量越好。④炎症因子。取患者清晨空腹静脉血5 mL，以离心半径10 cm，转速3 000 r/min，离心10 min后取上清液，采用酶联免疫吸附法测定2组治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。⑤临床疗效。⑥不良反应。记录2组恶心、头痛、胃疼、腹泻等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述，组间比较行独立样本 t 检验，同组治疗前后比较行配对样本 t 检验；计数资料以百分比(%)描述，行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 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 参照文献[9]并结合临床经验拟定。显效：临床症状、表征消失，中医证候评分减少≥70%；有效：临床症状、表征改善，30%≤中医证候评分减少<70%；无效：临床症状、表征短期减轻，停药后复发，中医证候评分减少<30%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率96.77%，高于对照组77.42%($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	31	18(58.06)	6(19.35)	7(22.58)	24(77.42)
治疗组	31	22(70.97)	8(25.81)	1(3.23)	30(96.77) ^①

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候评分、QOLIE-31、MMSE、MoCA评分比较 见表2。2组治疗前中医证候评分、QOLIE-31、MMSE、MoCA评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组中医证候评分均较治疗前降低($P < 0.05$)，QOLIE-31、MMSE、MoCA评分升高($P < 0.05$)；且治疗组中医证候评分低于对照组($P < 0.05$)，QOLIE-31、MMSE、MoCA评分高于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候评分、QOLIE-31、MMSE、MoCA评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	中医证候评分	QOLIE-31	MMSE	MoCA
对照组	治疗前	31	14.17±2.43	46.92±4.13	22.46±1.27	20.86±1.22
	治疗后	31	8.73±0.56 ^①	60.25±5.17 ^①	24.38±2.30 ^①	22.85±1.28 ^①
治疗组	治疗前	31	14.12±2.49	47.18±4.20	22.35±1.18	20.91±1.25
	治疗后	31	6.01±0.38 ^②	68.51±6.04 ^②	27.04±1.33 ^②	25.74±1.30 ^②

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

4.4 2组治疗前后IL-6、IL-1β、TNF-α水平比较 见表3。治疗前，2组炎症因子水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组IL-6、IL-1β、TNF-α水平均较治疗前降低($P < 0.05$)，且治疗组上述炎症因子水平低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后IL-6、IL-1β、TNF-α水平比较($\bar{x} \pm s$) ng/L

组别	时间	例数	IL-6	IL-1β	TNF-α
对照组	治疗前	31	61.17±5.24	18.30±3.12	46.15±4.30
	治疗后	31	45.07±4.46 ^①	14.54±2.26 ^①	36.17±3.12 ^①
治疗组	治疗前	31	60.46±5.18	18.25±3.07	45.26±4.18
	治疗后	31	33.68±2.29 ^②	11.13±1.65 ^②	26.38±2.59 ^②

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

4.5 2组不良反应发生率比较 对照组有恶心4例、头痛3例、胃疼2例，不良反应发生率29.03%；治疗组腹泻2例，不良反应发生率6.45%。2组未经特殊处理，2 d后症状消失。治疗组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。

5 讨论

癫痫属于一种反复发作、短暂脑功能失调的慢性疾病，其核心特点是因脑神经元异常放电而引发癫痫发作^[10-11]。中医将癫痫归属于痫病范畴，认为癫痫发作由先天失调、饮食不当、情志不遂、外感六淫等因素所致。脏腑机能失衡，致瘀血、痰浊、气机不顺；风邪外袭，痰浊阻滞，致脉络阻塞，清窍受蔽，最终神明失守，引发癫痫的发作。痰火扰神证是癫痫患者常见的临床证型之一，治疗以清热化痰、开窍醒神为主。黄连温胆汤方中黄连清热燥湿、泻火解毒，为君药。法半夏消痰开窍，竹茹祛湿化痰，共为臣药；枳实行气化痰，陈皮疏肝理气、化痰，茯苓健脾祛湿，生姜驱寒化湿，共为佐药；炙甘草调和药性，为使药。诸药合用，起到清热化痰、

开窍醒神的功效。本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组,中医证候评分低于对照组,提示黄连温胆汤辅助丙戊酸钠治疗能够提高临床疗效,改善患者临床症状。

癫痫患者常出现智力减退、思维迟缓等症状,严重降低患者生活质量^[12]。本研究结果显示,治疗组MMSE、MoCA和QOLIE-31评分高于对照组,提示黄连温胆汤辅助治疗能够改善患者的认知能力,提升生活质量,减轻癫痫对患者日常生活的干扰。研究发现癫痫发病与炎症有一定关联,当IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放增加,可调控神经细胞外谷氨酸以及钙离子内流,使神经元兴奋性异常,导致癫痫的发病^[13-15]。本研究结果显示,治疗组IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平低于对照组,提示黄连温胆汤辅助丙戊酸钠治疗能够抑制炎症因子的产生和释放,减轻炎症反应。药理研究发现黄连中黄连素、小檗碱等成分具有抗炎、抗氧化作用,能降低神经元兴奋性^[16];法半夏中生姜烯、半夏酯等成分能通过抑制TNF- α 、IL-6等促炎因子的释放,保护神经胶质细胞维持稳态,维持神经元正常功能^[17];陈皮中挥发油、柠檬醛等成分可维持大脑兴奋递质与抑制递质的动态平衡,改善中枢神经元功能异常^[18];茯苓中茯苓酸、茯苓甲素等成分能调节乙酰胆碱-去甲肾上腺素信号的相互作用以及氨基酸神经递质比例的平衡,发挥神经保护作用^[19];枳实中枳实苷、枳实酸等成分具有控制炎症因子产生和调节代谢的信号通路作用,能使神经胶质细胞及神经元免受炎症因子的损害^[20]。此外,本研究中治疗组不良反应发生率低于对照组,提示黄连温胆汤辅助治疗能够降低丙戊酸钠治疗产生的不良反应,安全性较高。

综上所述,黄连温胆汤辅助丙戊酸钠治疗痰火扰神型癫痫疗效确切,能够改善患者癫痫症状,提升认知功能和生活质量,抑制炎症因子水平,安全性较高。

[参考文献]

- [1] 陈慧泽,孟胜喜,霍清萍,等.恒清V号方联合丙戊酸钠缓释片治疗癫痫的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(23):4346-4350.
- [2] KWON C S, WIRRELL E C, JETTE N. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy[J]. Neurol Clin, 2022, 40(4): 831-847.
- [3] 席绪明,仰炯,宋春梅,等.丙戊酸钠缓释片对癫痫患者谷氨酸和 γ -氨基丁酸及认知功能的影响[J].西北药学杂志,2019,34(2):231-233.
- [4] 中华医学会.临床诊疗指南:癫痫病分册[M].北京:人民卫生出版社,2007,18(5):81-83.
- [5] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:164.
- [6] 高明月,杨珉,况伟宏,等.简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效度评价[J].北京大学学报(医学版),2015,47(3):443-449.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 国家中医药管理局全国脑病急症协作组.痫证诊断与疗效评定标准[J].北京中医学院学报,1993,16(4):13.
- [10] PIPER R J, RICHARDSON R M, WORRELL G, et al. Towards network-guided neuromodulation for epilepsy[J]. Brain, 2022, 145(10): 3347-3362.
- [11] 金丹,张良兵,刘李军,等.丙戊酸钠联合卡马西平治疗难治性癫痫临床效果及对脑电图、抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗核抗体影响[J].临床军医杂志,2023,51(7):757-760.
- [12] 孙江燕,王潇慧,刘冲冲,等.柴贝止痫汤联合抗痫药物治疗痰气郁滞证耐药性癫痫伴意识障碍的局灶发作患者34例随机对照试验[J].中医杂志,2021,62(9):796-801.
- [13] 李亮,王珠强,胡莹,等.基于神经递质和5-HT1A/Gai/o/cAMP信号通路研究黄连温胆汤对失眠大鼠的治疗作用及机制[J].中药新药与临床药理,2023,34(5):591-598.
- [14] 王时群,林道炯,何书香,等.癫痫促效方联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿的疗效及对智力水平、血清IL-6、IL-1 β 的影响[J].四川中医,2022,40(4):137-139.
- [15] 李超,郭旗.细胞因子IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8和TNF- α 水平在癫痫患者外周血中的变化及其意义[J].解放军预防医学杂志,2018,36(3):375-377.
- [16] 胡露洁,王晓娥,杨小林,等.黄连体内黄连素的组织器官定位和根尖屏障结构特征研究[J].广西植物,2018,38(2):260-268.
- [17] 崔美娜,钟凌云,兰泽伦,等.基于UPLC-Q-TOF-MS/MS分析多物料多流程炮制对半夏化学成分的影响[J].中草药,2021,52(24):7428-7437.
- [18] 柯刚,郑琴,朱丽云,等.介孔二氧化硅350FCP固化陈皮、青皮挥发油研究[J].中草药,2021,52(5):1323-1334.
- [19] 吕倩,焦明娜,武琴园,等.UPLC-MS/MS法测定茯苓、茯苓皮和茯神中茯苓新酸B、去氢土莫酸、猪苓酸C、去氢茯苓酸和茯苓酸[J].现代药物与临床,2023,38(3):566-570.
- [20] 李存玉,蒋佳丽,邹雨岑,等.基于传质数学模型研究丹参-枳实复方中成分存在状态与纳滤分离机制[J].中草药,2021,52(15):4544-4551.

(责任编辑:冯天保,沈崇坤)