

中药治疗癫痫临床及实验研究进展

阳正国,肖顺琼

(重庆市永川区中医院,重庆 402160)

[中图分类号]R255.921 [文献标识码]B [文章编号]1004-2814(2012)06-524-03

癫痫属中医“痫症”范畴,现将近年来中药治疗癫痫的临床及实验研究进展综述如下。

1 病因病机及治疗原则

癫痫的主要病机为风阳痰瘀,蒙闭清窍,壅塞经络,神明失守。治法主要有熄风化痰法、祛瘀辟浊法、镇惊安神定志法、补虚法等,还有从痰论治、从瘀论治、从风论治、从肝论治、从肾论治、从脾论治等^[1]。

2 中药复方临床研究

柴胡加龙骨牡蛎汤(柴胡、黄芩、半夏、党参、桂枝、茯苓、生龙骨、生牡蛎、大黄、生姜等)是仲景用治柴胡证误下后少阳之邪未解,热邪内陷,胸满未除,复增烦惊病证的方剂。闫炳远^[2]用其加减治疗因突受惊恐致气机逆乱、脏腑功能失调而引发的癫痫65例,取得满意效果。梁震林等^[3]在常规抗癫痫药物治疗的基础上,观察到加用六味地黄丸后不仅疗效增加,而且癫痫患者的脑电图也有明显变化。路辉等^[4]用中药癫痫散治疗难治性癫痫50例,观察时间12~24周。结果12周末,显效22例,有效8例,总有效率60%。16~24周获类似的结果。癫痫散对全身强直痉挛性发作(GTCS)、失神发作(Abs)和Lennox-Gastaut Syndrom(LGS)疗效更佳,脑电图(EEG)有明显改善。治疗前后各项实验室检查均未见有临床意义的异常变化,表明癫痫散对各类癫痫发作均有较好效果。马融等^[5]将1090例癫痫患儿随机分为治疗组930例和对照组160例,治疗组口服自拟抗癫痫胶囊,对照组口服鲁米那。结果治疗组显效534例,有效241例,效差96例,无效46例,加重13例,总有效率83.33%。对照组显效64例,有效19例,效差38例,无效29例,加重10例,总有效率51.88%。两组总有效率比较有极显著性差异($P < 0.01$)。两组治疗后癫痫发作次数及发作持续时间均较治疗前显著减少($P < 0.01$),治疗后治疗组发作次数明显少于对照组($P < 0.01$)。治疗组治疗后脑电图复常率54.3%,对照组38.4%,治疗组明显优于对照组($P < 0.01$)。邓文诚^[6]采用化痰活血定痫汤(天麻、胆南星、制半夏、竹茹、全蝎、蜈蚣、川芎等)配合西药治疗51例,并设对照组观察。结果治疗组总有效率86%,对照组总有效率61%,两组有显著性差异($P < 0.05$)。田茸等^[7]采用平痫汤(胆南星、僵蚕、天麻、代赭石、石菖蒲、白芍等)治疗癫痫62例(原发性癫痫25例,继发性癫痫37例)观察2年,完全控制率17.7%,显效率30.6%,有效率22.6%,总有效率71.0%。靳森等^[8]用固本定痫镇痛合剂加蜈蚣胶囊治疗癫痫32例,1年为一疗程,1个疗程后统计疗效。结果近期痊愈8例,有效18例,无效6例,总有效率81.3%。闫登魁^[9]用全蝎、蜈蚣、胆南星、川芎等组方治疗脑外伤后癫痫37例,1个

月为一疗程。结果3个疗程后,近期治愈19例,有效11例,无效7例,总有效率81.1%。黄毅^[10]将135例痰火内闭型癫痫患者随机分为两组,治疗组68例用清阳痫速康胶囊治疗,对照组67例用卡马西平治疗。结果总有效率治疗组89.71%、对照组76.11%,两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。两组中医证候评分疗效比较有极显著性差异($P < 0.01$),治疗组优于对照组。

3 中药复方实验研究

谢媛媛等^[11]观察养血清脑颗粒(YXQNG)联用丙戊酸(VPA)对戊四氮(PTZ)慢性点燃模型大鼠癫痫发作、EEG、认知功能及颞叶、海马T型Ca²⁺通道蛋白(Cav3.2)表达的影响。将成年雄性SD大鼠40只按随机数字表法分为PTZ组、VPA组、VPA+YXQNG组、NS组,每组10只。前3组大鼠腹腔注射PTZ溶液制作慢性点燃模型,VPA组大鼠在注射PTZ前1h给予VPA灌胃;VPA+YXQNG组除给予VPA外,注射PTZ前1.5h给予YXQNG灌胃;NS组腹腔注射生理盐水,每天1次。8周后观察各组大鼠的行为学变化、Y型电迷宫检查大鼠的正确反应率、捕记EEG并应用免疫组化染色检测颞叶和海马Cav3.2的表达。结果给药8周后PTZ组大鼠全部达到完全点燃(连续3天出现IV级发作或达到V级发作),VPA组和VPA+YXQNG组大鼠仅出现0~II级发作;Y型电迷宫检查结果显示VPA+YXQNG组大鼠正确反应率高于PTZ组,差异有统计学意义($P < 0.05$);EEG结果显示PTZ组大鼠癫痫发作时EEG有明显异常放电,总功率高于用药前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。VPA组、VPA+YXQNG组大鼠用药前后EEG总功率的差值均高于PTZ组,差异有统计学意义($P < 0.05$);免疫组化染色结果显示VPA组、VPA+YXQNG组大鼠颞叶和海马Cav3.2表达低于PTZ组,VPA+YXQNG组大鼠颞叶和海马Cav3.2表达低于VPA组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。说明YXQNG和VPA联用能降低癫痫大鼠发作级别、改善认知功能、减少脑部异常放电并降低脑组织Cav3.2水平,有抗癫痫和脑保护作用。王倩等^[12]研究加味柴胡龙骨牡蛎汤(柴胡、生龙骨、生牡蛎、黄芩、茯苓、大黄、桂枝、全瓜蒌等)对戊四唑(PTZ)点燃型癫痫大鼠癫痫发作的影响,探讨加味柴胡龙骨牡蛎汤抗癫痫作用机制。高、低剂量组加味柴胡龙骨牡蛎汤,2g/kg,1日3次,持续28天。阳性对照组丙戊酸钠400mg/kg,1日3次,连续28天。正常对照组、模型对照组连续28天、生理盐水1mL,1日3次。观察癫痫大鼠体重、惊厥发作级别及持续时间的变化。结果加味柴胡龙骨牡蛎汤使PTZ点燃癫痫大鼠体重增加,惊厥发作级别降低,发作持续时间缩短。表明加味柴胡龙骨牡蛎汤具有良好的抗癫痫

作用,而中药高剂量组与低剂量组比较有显著性差异,表明加味柴胡龙骨牡蛎汤抗癫痫的作用与剂量成正相关,加味柴胡龙骨牡蛎汤能显著抑制大鼠戊四唑点燃发作。张丽萍等^[13]动态观察具有调理脾胃气机作用的草果知母汤(草果、知母、厚朴、半夏、黄芩等)在阻抗癫痫形成中对大鼠大脑海马区凋亡调控因子 p53 蛋白表达的影响,分析其抗痫作用的分子生物学途径。实验选择雄性 SD 大鼠 82 只,按随机数字表法分为 4 组,模型组 26 只,中药治疗组及西药治疗组各 25 只,正常对照组 6 只。模型组及中、西药治疗组均以戊四唑亚惊厥剂量 35mg/kg 腹腔注射,1 日 1 次,持续 4 周,诱导癫痫模型。正常对照组同法给予相同剂量的生理盐水。各组在造模同时即开始给药,中药治疗组予草果知母汤液(草果、知母、厚朴、半夏、黄芩)5g/(kg·d)灌胃,西药治疗组予苯巴比妥混悬液 60mg/(kg·d)灌胃,模型组和正常组胃饲双蒸水,2mL/(kg·d),1 日 1 次,持续 5 周。采用 Smialowki6 级评分法进行行为学观察(1 级,节律性点头或头部颤搐;6 级,强直性惊厥)。正常对照组在实验第 5 周末取材,其他各组分别在实验第 2、3、4、5 周末取材。采用免疫组化 PV-600 二步法标记 p53 蛋白阳性细胞,比较各组大鼠脑海马区 p53 蛋白表达值在癫痫慢性形成过程中的变化。结果进入结果分析 78 只,模型组、中药治疗组及西药治疗组各 24 只,正常对照组 6 只。①癫痫形成不同时间段惊厥等级得分:模型组大鼠 1 周后逐渐出现癫痫发作,并随点燃次数不断增强,至第 4 周出现 6 级大发作;中、西药治疗组发作次数和级别明显降低,最高级别为 4 级,且两组间发作级别、次数相比差异无显著性意义($P>0.05$)。②凋亡调控因子 p53 蛋白标记的阳性细胞数:至实验第 3、4、5 周,模型组大鼠脑海马区 p53 蛋白表达数量显著高于正常对照组($P<0.05 \sim P<0.01$),中、西药治疗组大鼠脑海马区 p53 蛋白表达数量均显著低于模型组($P<0.05 \sim P<0.01$),在相同时间段(2、3、4、5 周)中、西药治疗组间比较差异均无显著性意义($P>0.05$)。说明草果知母汤可有效地阻断癫痫发作,其抗痫作用可能与抑制癫痫形成过程中大鼠脑内凋亡调控因子 p53 蛋白表达有关。马融等^[14]观察熄风胶囊(紫河车、郁金、全蝎、僵蚕、天麻、半夏等)治疗小儿癫痫强直-阵挛性发作的临床疗效。熄风胶囊治疗 200 例、抗痫胶囊治疗 100 例、鲁米那治疗 100 例,观察其发作频率、脑电图的变化。结果熄风胶囊治疗组总有效率为 93%,显效率 82%,明显高于抗痫胶囊对照组和鲁米那对照组($P<0.01$)。3 组治疗前后脑电图改善率均有显著性差异($P<0.01$),但熄风胶囊治疗后与其他两组比较则无显著性意义($P>0.05$)。中医辨证分型疗效比较表明,熄风胶囊治疗风病效果较好,惊痫、痰痫次之,瘀血病效果较差。高良等^[15]观察细胞破壁蚕龙胶囊(僵蚕、地龙、当归、黄芩、牡蛎、炙甘草等)治疗复杂部分性发作癫痫的临床疗效。选择复杂部分性发作性癫痫患者 76 例,随机分为 2 组。治疗组 38 例用细胞破壁蚕龙胶囊 3 粒,每日 3 次口服;对照组 38 例用卡马西平和苯巴比妥口服治疗。2 组均 4 周为一疗程,连续治疗 3 个疗程,观察 2 组临床疗效及治疗前后脑电图变化。结果治疗组总有效率 86.84%,对照组总有效率 39.47%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前后脑电图比较,治疗组总有效率 84.21%,对

照组总有效率 36.84%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组无明显毒副作用,对照组 27 例出现不良反应。说明细胞破壁蚕龙胶囊治疗复杂部分性发作性癫痫安全有效。裴林等^[16]观察调肝解毒方(僵蚕、牡蛎、黄芩、柴胡、白芍、甘草等)对慢性点燃癫痫大鼠情感行为的影响及其作用机制。腹腔注射印防己毒素制作慢性癫痫模型,将造模成功的 60 只 SD 大鼠随机分为模型组、调肝低量组、调肝高量组、拉莫三嗪组各 15 只,另设正常组(15 只)同期观察治疗 60 天。治疗期间正常组、模型组灌胃 10mL/kg 生理盐水,调肝低量组、调肝高量组分别灌胃 0.4g/kg、0.8g/kg 调肝解毒方混悬液,拉莫三嗪组灌胃 0.002g/kg 拉莫三嗪混悬液,每天 1 次。用旷场实验、抬高迷宫实验观察大鼠情感行为改变,并检测大鼠海马等脑组织神经肽 Y(NPY)的表达。结果与模型组比较,拉莫三嗪组、调肝高量组情感行为学各指标差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),调肝低量组拒俘反应性评分及开放臂逃避时间差异也有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,其他各组大鼠脑海马区、尾壳核 NPY 蛋白表达均明显提高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),拉莫三嗪组、调肝高量组脑海马各区 NPY 阳性细胞数均有增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),调肝低量组 CA3、DG 区亦有增加($P<0.01$)。说明调肝解毒方可改善慢性点燃癫痫大鼠情感行为异常,并可能与其调节脑组织 NPY 表达有关。张林挺等^[17]研究栝楼桂枝汤治疗癫痫的作用机理。选用 Wistar 大鼠 40 只,随机分为正常组、模型组、中药组和西药组。用戊四氮(PITZ)点燃动物模型。对后 3 组分别给予生理盐水、栝楼桂枝汤和卡马西平灌胃。采用免疫组化的方法检测大鼠大脑内的 c-fos 和 c-jun。结果与正常组对比,所有癫痫大鼠大脑内的 c-fos 和 c-jun 均升高($P<0.05$)。栝楼桂枝汤能够降低癫痫的发作等级($P<0.01$),降低癫痫大鼠大脑内 c-fos 和 c-jun($P<0.05$)。说明栝楼桂枝汤可能通过降低癫痫大鼠大脑内的 c-fos 和 c-jun 的表达而减轻癫痫的发作,是理想的抗癫痫中药方剂。陈治水等^[18]观察消痰杀虫、熄风活血中药(硝石、制皂矾等)治疗癫痫型脑囊虫病的临床疗效及作用机理。临床采用随机、平行、对照方法观察中药组、西药组和中西医结合组的治疗结果。中药杀灭体外培养的猪囊尾蚴采用猪胆汁培养基法,中药抗癫痫作用采用小鼠电惊厥模型、回苏灵致惊厥和土的宁致惊厥模型。结果中药组 195 例治愈率 72.3%,阿苯达唑组 97 例治愈率 50.5%,中西医结合组 93 例治愈率 87.1%($P<0.01$),3 组副作用发生率以中药组为最低。11.1% 以上浓度的灭囊灵醇提取物对体外培养的猪囊尾蚴有显著的杀灭作用,其 ED_{50} 为 5.18%。灭囊灵高低剂量组对 3 种小鼠癫痫模型均有明显的抗癫痫作用,说明消痰杀虫、熄风活血法是治疗癫痫型脑囊虫病的理想治疗方法,中药治疗脑囊虫病的机理与直接杀伤猪囊尾蚴、降低颅内压和抗癫痫等作用有关。

4 单味中药及其有效成分实验研究

苗静琨等^[19]探讨石菖蒲成分 α -细辛醚的抗癫痫作用。采用 MES、MST 及 Lithium-pilocarpine 模型,预先给予不同剂量的 α -细辛醚,1 日 2 次,连续 28 天,记录发作潜伏期、发作级别及惊厥动物数,对比观察 α -细辛醚在控制 3

种模型癫痫发作中的疗效。结果石菖蒲 α -细辛醚能对抗MES、MST模型小鼠及Lithium-pilocarpine模型大鼠的惊厥发作,抗惊厥率分别为40%~100%、50%~90%、40%~80%。能明显延长MST模型小鼠及Lithium-pilocarpine模型大鼠惊厥发作潜伏期,分别为70~180s和4~15min,并能降低Lithium-pilocarpine模型大鼠惊厥发作级别达1.96。说明石菖蒲 α -细辛醚具有确切的抗癫痫作用,是一种广谱抗癫痫药。柳朝阳等^[20]研究川芎嗪抗癫痫作用的免疫学机制。用腹腔注射戊四氮制作大鼠癫痫模型,致病前后分别给予川芎嗪,观察大鼠出现癫痫发作的潜伏期及持续时间,采用放射免疫测定法检测川芎嗪对癫痫大鼠血清中白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达的影响。结果与癫痫模型组相比,致病前给予川芎嗪组大鼠癫痫发作潜伏期延长、持续时间缩短,差异显著($P < 0.01$);致病后给予川芎嗪组上述指标无显著差异($P > 0.05$)。与癫痫模型组相比,致病前给予川芎嗪组IL-2、IL-6和TNF- α 水平明显降低,差异显著($P < 0.01$);致病后给予川芎嗪组上述指标无显著差异($P > 0.05$)。说明川芎嗪抑制癫痫作用机制与降低IL-2、IL-6和TNF- α 对免疫-神经网络的调节有关。韩琳等^[21]研究 α -细辛脑的抗惊厥、抗癫痫作用机制。预先给予小鼠 α -细辛脑腹腔注射,30min后制作癫痫模型,对小鼠脑部的ATP酶、抗氧化指标及氨基酸含量的变化进行研究,探讨其抗惊厥、抗癫痫作用机制。结果 α -细辛脑能明显降低谷氨酸/ γ -氨基丁酸的比值,增强抗氧化能力及ATP酶的活力,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。说明 α -细辛脑抗惊厥、抗癫痫的作用机制可能与其清除自由基,维持小鼠大脑中的兴奋/抑制系统及 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 的动态平衡有关。樊永平等^[22]观察单味中药羚羊角的抗痫作用。对北京天坛医院癫痫中心符合研究标准的癫痫患者采用随机、对照方法研究。试验组采用抗癫痫药常规治疗加用羚羊角胶囊,对照组采用西药常规治疗。对两组治疗前及治疗3个月后对临床症状及副作用情况进行量化评价。结果两组中医临床症状总分差异无统计学意义($P < 0.05$)。“心情烦躁”、“头晕目眩”、“便秘”、“舌苔”等临床症状得分降低试验组比对照组更显著($P < 0.05$)。试验组不良反应发生率低于对照组($P < 0.01$)。说明羚羊角胶囊加常规抗癫痫药物治疗癫痫患者有较好的效果。黄运生等^[23]观察柴胡皂甙对癫痫大鼠脑电的影响,探讨柴胡皂甙抗癫痫作用。用8周龄健康SD大鼠随机分正常对照组(A)、癫痫模型组(B)、拉莫三嗪组(C)、柴胡皂甙小剂量组(D)、柴胡皂甙中剂量组(E)和柴胡皂甙大剂量组(F),每组10只。后5组用青霉素致病,在成功造模及用药物治疗后分别检测脑电图和观察痫性发作行为。结果A组脑电图正常,B组脑电图显示明显癫痫放电,C组和F组癫痫大鼠脑电图恢复正常,D组大鼠脑电图有少量癫痫放电,E组大鼠脑电图基本恢复正常。C、D、E、F组与B组脑电图相比较有极显著性差异($P < 0.01$)。说明柴胡皂甙对癫痫大鼠脑电图及痫性发作有明显改善作用。

5 总结

癫痫的治疗目前西医主要采用抗癫痫药物,控制率70%~80%,但仍有20%左右的患者难治。并且由于癫痫病需要长期甚至终身服药,药物的毒副作用影响较大。中药治疗癫痫对于提高疗效和减少药物不良反应有独到之处,近年来的研究也取得可喜成就。随着研究的深入,中药治疗癫痫会有更好的效果。

[参考文献]

- [1]王顺,刘军. 中医药治疗癫痫综述[J]. 针灸临床杂志,2007,23(12):42.
- [2]闫炳远. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗癫痫65例[J]. 四川中医,2002,20(4):48.
- [3]梁震林,鲁社玲,李国臣,等. 六味地黄丸对癫痫患者脑电活动的影响[J]. 中国医药导报,2007,4(3):89.
- [4]路辉,王炎焱. 癫痫散治疗难治性癫痫50例临床观察[J]. 中医杂志,2001,42(8):482.
- [5]马融,李少川,李新民,等. 抗痫胶囊治疗小儿癫痫930例临床观察[J]. 中医杂志,2002,43(4):279.
- [6]邓文诚. 化痰活血定痫汤配合西药治疗癫痫51例[J]. 陕西中医,2010,31(12):1610.
- [7]田茸,张士卿,史正刚,等. 平痫汤治疗癫痫62例疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(6):69.
- [8]靳森,安红梅. 固本定痫镇痛合剂加蝎蜈蚣胶囊治疗癫痫32例[J]. 河北中医,2010,32(4):510.
- [9]闫登魁. 祛瘀豁痰熄风法治疗脑外伤后癫痫37例[J]. 山西中医,2007,23(1):22.
- [10]黄毅. 清阳速康胶囊治疗癫痫痰火内闭证68例[J]. 世界中西医结合杂志,2007,2(10):591.
- [11]谢媛媛,连亚军. 养血清脑颗粒和丙戊酸联用对戊四氮点燃癫痫大鼠的影响[J]. 中华神经医学杂志,2011,10(2):142.
- [12]王倩,范文涛. 加味柴胡龙骨牡蛎汤对戊四唑点燃模型大鼠癫痫发作的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(5):202.
- [13]张丽萍,方卓,武丽,等. 草果知母汤对戊四唑慢性诱导癫痫模型大鼠脑内海马区凋亡调控因子p53蛋白表达的影响[J]. 中国临床康复,2006,10(31):25.
- [14]马融,张喜莲. 熄风胶囊治疗小儿癫痫强直-阵挛性发作200例临床观察[J]. 中医杂志,2004,45(5):363.
- [15]高良,游国师,李成东,等. 细胞破壁蚕龙胶囊治疗复杂部分性发作癫痫的临床研究[J]. 河北中医,2008,30(11):1131.
- [16]裴林,李佃贵,高社光,等. 调肝解毒方对点燃癫痫大鼠情感行为及神经肽Y蛋白表达的影响[J]. 中医杂志,2011,52(12):1050.
- [17]张林挺,艾华. 栝楼桂枝汤对戊四氮点燃癫痫大鼠大脑内c-fos和c-jun水平影响的实验研究[J]. 四川中医,2005,23(8):21.
- [18]陈治水,贾丹兵,孙旗立,等. 消痰杀虫熄风活血法治疗癫痫型脑囊虫病的临床疗效及治疗机理研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10(3):57.
- [19]苗静琨,吴小玫,陈启雄,等. 石菖蒲 α -细辛醚抗癫痫作用的实验研究[J]. 中国药理学通报,2008,24(12):1660.
- [20]柳朝阳,董淑欣,张涛,等. 川芎嗪抗癫痫的免疫学机制[J]. 中国老年学杂志,2010,30(13):1848.
- [21]韩琳,汤道权,印晓星,等. α -细辛脑的抗惊厥、抗癫痫作用及其机制研究[J]. 中国药理学通报,2009,25(7):963.
- [22]黄运生,谢炜,陈宝田,等. 柴胡皂甙对癫痫大鼠脑电的影响[J]. 第一军医大学学报,2004,24(12):1379.

[收稿日期]2012-01-20