

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.01.003

定痫丸联合吡仑帕奈治疗成人局灶性癫痫临床研究^{*}

王丹¹ 李平¹ 陈云¹ 张雪意² 陈延¹ 郭珍立^{1△}

湖北省中西医结合医院(原湖北省新华医院)¹神经内科,²神经功能科-脑电图室,武汉 430015

摘要 **目的** 探讨定痫丸联合吡仑帕奈治疗成人局灶性癫痫的临床疗效及安全性。**方法** 选择 70 例局灶性癫痫患者作为研究对象,将其随机分成治疗组($n=35$)与对照组($n=35$)。对照组仅给予吡仑帕奈片治疗,治疗组给予中药定痫丸联合吡仑帕奈片治疗。比较 2 组治疗 3 个月和 6 个月后的癫痫发作频率和持续时间、血清炎症因子及脑电图变化,并比较 2 组临床疗效和药物不良反应。**结果** 治疗 3 个月和 6 个月后,治疗组总有效率均显著高于对照组(42.86% vs. 22.86%, 57.14% vs. 37.14%; $P<0.05$); 2 组癫痫发作频率和持续时间均较治疗前明显降低($P<0.05$),且治疗组均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗 6 个月后,2 组血清白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组上述指标显著低于对照组($P<0.05$)。2 组脑电图重度异常占比均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。2 组不良反应总发生率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但治疗 6 个月后的不良反应总发生率均较治疗 3 个月后增加($P<0.05$)。**结论** 定痫丸联合吡仑帕奈治疗局灶性癫痫能减少患者癫痫发作,改善血清炎症因子,且不良反应较少,值得推广使用。

关键词 定痫丸;吡仑帕奈;局灶性癫痫

中图分类号 R742.1;R277.7 **文献标志码** A

Clinical Study of Dingxian Pills Combined with Perampanel in the Treatment of Adult Focal Epilepsy

WANG Dan¹, LI Ping¹, CHEN Yun¹, ZHANG Xueyi², CHEN Yan¹, GUO Zhenli¹

¹ Department of Neurology, ² Department of Neurological Function-EEG Room, Hubei Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (formerly Xinhua Hospital of Hubei Province), Wuhan 430015, China

Abstract **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of Dingxian pills combined with perampanel in the treatment of focal epilepsy in adults. **Methods** Seventy patients with focal epilepsy were randomly divided into treatment group($n=35$) and control group($n=35$). The control group was only treated with perampanel tablets, and the treatment group was treated with Chinese medicine Dingxian pills combined with perampanel tablets. The epileptic seizure frequency and duration, inflammatory factors and electroencephalogram(EEG) changes were compared in the two groups after 3 and 6 months of treatment. The clinical efficacy and adverse drug reactions were also compared in both groups. **Results** After 3 months and 6 months of treatment, the total effective rate in the treatment group was significantly higher than the control group(42.86% vs. 22.86%, 57.14% vs. 37.14%; $P<0.05$). The frequency and duration of epileptic seizures in the two groups were significantly lower than those before treatment($P<0.05$), and the treatment group was significantly lower than the control group($P<0.05$). After 6 months of treatment, the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were all decreased than those before treatment($P<0.05$), and the above indicators in the treatment group were signifi-

^{*} 湖北省卫生健康委中医药科研立项面上项目(No. ZY2021M025)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: gzl6507@163.com

cantly lower than the control group ($P < 0.05$). The proportion of EEG severe abnormalities in the two groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The overall incidence of adverse reactions were not significant between the two groups ($P > 0.05$), but the overall incidence of adverse reactions increased after 6 months of treatment compared with 3 months of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of focal epilepsy with Dingxian pills combined with perampanel could reduce seizures, improve serum inflammatory factors, and had few adverse effects. It is worthy of promotion.

Key words Dingxian pills; perampanel; focal epilepsy

癫痫是由中枢神经细胞异常放电所引起的慢性神经病变,具有发作性、刻板性、复发性的特点,系具有持久的致病倾向和相应的神经生物、认知、社会心理等方面后果的脑部疾病。我国每年新增癫痫病患 65 万~70 万,现有患者 650 万~910 万,约占全球总数的 1/5^[1]。癫痫在各个年龄段均有发生,以儿童和老年人最为常见。虽然反复的癫痫发作致死率不高,但由于其发作难以预测和控制,给患者个人、家庭和社会造成较大的消极影响。局灶性癫痫发作是癫痫放电起源于大脑的部分区域,之前分为简单部分性发作和复杂部分性发作,现在分别命名局灶性知觉保留性癫痫发作和局灶性知觉障碍性癫痫发作。在新诊断的局灶性癫痫患者中,癫痫的发作频率和持续时间是影响生活质量的重要因素^[2]。尽管现在有多种抗癫痫发作药物可选择使用,但仍有相当多的患者存在难治性癫痫发作,对于这些难治性癫痫患者,仍然需要开发治疗效果更好、毒副作用更少的药物以供临床选择。

吡仑帕奈为新型抗癫痫发作药物,由卫材(中国)药业有限公司研发。2012 年美国 FDA 批准其口服片剂上市。到 2018 年 9 月,该药 2 种剂型的使用范围扩大至 ≥ 4 岁的部分性癫痫发作患者^[3]。该药是高选择性、非竞争性的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA)型谷氨酸受体拮抗剂^[4],是第一个以 AMPA 受体为靶点的上市药物。谷氨酸是介导癫痫发作的重要神经递质,其受体是离子型谷氨酸受体的主要亚型。吡仑帕奈作为负性变构的 AMPA 受体拮抗剂,能非竞争性地抑制突触后 AMPA 受体,从而抑制兴奋性递质谷氨酸诱导的过度神经传递,限制癫痫电活动的产生和扩散,进而发挥抗癫痫作用。

中医认为癫痫由痰涎壅塞、脏气不平所致;癫痫发作可产生炎症因子,引起大脑皮层细胞兴奋性增高、细胞损伤、突触重塑^[5]。定痫丸可豁痰开窍、熄风止痉,抑制炎症因子而发挥抗癫痫作用。本研究观察

中药定痫丸联合吡仑帕奈治疗局灶性癫痫的临床疗效及安全性,以期为临床控制癫痫发作提供新的可选择方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2020 年 1 月—2022 年 1 月收治的 70 例新诊断局灶性癫痫患者为研究对象,按照随机数字法分为治疗组和对照组,每组 35 例。治疗组男 13 例,女 22 例;年龄 26~70 岁,平均(46.24±23.6)岁;病程 5~12 年,平均(8.2±3.3)年;平均发作频率(15.03±2.64)次/月,平均发作持续时间(6.09±2.68)min/次。对照组男 16 例,女 19 例;年龄 24~70 岁,平均(48.2±21.8)岁;病程 5~13 年,平均(8.9±3.5)年;平均发作频率(17.96±3.22)次/月,平均发作持续时间(6.23±2.82)min/次。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究患者均知情同意并签署知情同意书,且经医院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

患者均符合 2017 年国际抗癫痫联盟(ILEA)发布的局灶性癫痫诊断标准:局部病灶引起大脑放电而出现部分性发作症状,脑电图表现为某个部位的异常放电,并出现局灶相关的症状,可表现为运动障碍、一侧肢体抽搐和感觉障碍。局灶性癫痫发作类型包括自动症状,自主神经发作、行为终止、认知性发作、情绪性发作、过度运动、感觉性发作以及局灶性进展为双侧强直阵挛性癫痫发作。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准;年龄 18~70 岁;未服用抗癫痫药物;每月发作 1 次以上,可进行有效交流。

排除标准:非癫痫性发作;严重脑部疾病;神经功能先天不全;严重心、肝、肾系统疾病或恶性肿瘤;内分泌系统疾病;妊娠或哺乳期妇女。

1.4 治疗方法

对照组给予吡仑帕奈片(卫材中国有限公司,国药准字 H20190053)口服治疗,起始剂量为 2 mg/d,晚上顿服,根据患者体重、耐受性和病情的控制,每周增加 2 mg,最大加至 12 mg;吡仑帕奈的目标剂量取决于临床反应和耐受性,需要连续治疗并观察 6 个月。治疗组在吡仑帕奈基础上加用定痫丸进行治疗,吡仑帕奈服用方式、剂量与对照组相同,定痫丸(由本院中药研发室提供)药物组成如下:川贝母 6 g,炒僵蚕 3 g,陈皮 4 g,胆南星 3 g,全蝎 3 g,石菖蒲 3 g,丹参 12 g,天麻 6 g,琥珀 6 g,灯芯草 3 g,茯苓 6 g,茯神 6 g,姜半夏 6 g,生姜 9 g,麦冬 12 g,生晒参 3 g,甘草 3 g,朱砂 2 g。制作方法:将灯芯草、甘草两味加水煎煮 2 次,合并煎出液,浓缩至 1.2 g/mL,煎煮浓缩备用;其余十六味进行干燥后粉碎成细粉备用;用浓缩液进行泛丸,干燥后每丸重约 0.1 g。用法:2 次/d,6 g/次(约一瓶盖),连续服用 6 个月。

1.5 观察指标与疗效评定标准

①比较 2 组癫痫发作频率和持续时间。②由 2 名高年资主治及副高级医师共同判读脑电图结果,分为基本正常、轻度异常、中度异常、重度异常,比较 2 组脑电图重度异常占比。③临床疗效参照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》拟定,以患者入组前 3 个月癫痫平均发作次数为基数,与治疗 3 个月、6 个月后癫痫发作次数进行比较,治疗效果以发作频率减少率判定,即治疗前后月发作频率之差与治疗前月发作频率的百分比,可分为

基本控制、显效、有效、无效。基本控制:观察期内未发作;显效:发作频率减少 75% 以上;有效:发作频率减少 50%~75%;无效:发作频率、程度、发作症状、脑电图均无好转甚至恶化。总有效率=[(基本控制+显效+有效)例数/总例数]×100%。④分别于开始治疗前及治疗 3 个月、6 个月后收集 2 组患者晨起空腹静脉血 9 mL,于离心机以 3000 rpm 离心 10 min 后取血浆,迅速保存于一 80℃ 冰箱,使用酶联免疫吸附法测定血清白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平。⑤记录 2 组用药不良反应发生情况,比较不良反应总发生率。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,服从正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组癫痫发作频率和持续时间比较

治疗 3 个月和 6 个月后,2 组患者癫痫发作频率、持续时间均较治疗前下降($P < 0.05$);与治疗 3 个月后比较,2 组治疗 6 个月后癫痫发作频率和持续时间均明显降低($P < 0.05$);且治疗组均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后癫痫发作频率和持续时间比较($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	发作频率(次/月)	持续时间(min/次)
对照组	治疗前	17.96±3.22	6.23±2.82
	治疗 3 个月后	12.79±2.95*	4.89±2.51*
	治疗 6 个月后	7.38±3.24*#	2.35±1.19*#
治疗组	治疗前	15.03±2.64	6.09±2.68
	治疗 3 个月后	9.34±3.27*△	2.98±1.26*△
	治疗 6 个月后	5.49±2.69*△#	1.25±0.64*△#

与治疗前比较* $P < 0.05$;与对照组比较△ $P < 0.05$;与治疗 3 个月后比较# $P < 0.05$

2.2 2 组脑电图重度异常占比结果比较

治疗 3 个月和 6 个月后,对照组和治疗组的脑电图重度异常占比分别为(51.43% vs. 40.0%, 34.29% vs. 11.43%),2 组患者脑电图重度异常占比均较治疗前降低($P < 0.05$),且治疗组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组血清炎症因子比较

治疗 6 个月后,对照组炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 较治疗前下降($P < 0.05$);治疗组治疗 3 个月和 6 个月后的血清炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 均较治疗前下降($P < 0.05$),且治疗组治疗 6 个月后的上述指标显著低于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗 6 个

月后的 IL-1 β 较治疗 3 个月后显著降低 ($P < 0.05$), 其余差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后脑电图重度异常占比结果比较 ($n=35$, 例, %)

组别	时间	基本正常	轻度异常	中度异常	重度异常占比
对照组	治疗前	0	6	7	22(62.86)
	治疗 3 个月后	1	7	9	18(51.43)*
	治疗 6 个月后	3	10	10	12(34.29)*
治疗组	治疗前	0	3	9	23(65.71)
	治疗 3 个月后	5	11	5	14(40.00)* Δ
	治疗 6 个月后	6	13	12	4(11.43)* Δ #

与治疗前比较* $P < 0.05$; 与对照组比较 Δ $P < 0.05$; 与治疗 3 个月后比较# $P < 0.05$

表 3 2 组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($n=35$, pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-1 β	IL-6	IL-10	TNF- α
对照组	治疗前	6.89 \pm 1.86	13.68 \pm 4.55	16.35 \pm 8.24	9.76 \pm 2.47
	治疗 3 个月后	5.49 \pm 2.05	12.07 \pm 5.36	17.88 \pm 9.45	8.96 \pm 3.02
	治疗 6 个月后	4.35 \pm 1.58*	11.06 \pm 4.45*	15.66 \pm 8.35	7.20 \pm 4.72*
治疗组	治疗前	7.05 \pm 1.35	13.03 \pm 3.78	15.29 \pm 8.34	7.68 \pm 2.34
	治疗 3 个月后	5.26 \pm 1.27*	11.18 \pm 4.78*	16.12 \pm 8.78	5.03 \pm 2.56*
	治疗 6 个月后	3.56 \pm 1.12* Δ #	10.15 \pm 3.49* Δ	15.32 \pm 8.56	4.68 \pm 1.38* Δ

与治疗前比较* $P < 0.05$; 与对照组比较 Δ $P < 0.05$; 与治疗 3 个月后比较# $P < 0.05$

2.4 2 组临床总有效率比较

治疗 3 个月后, 对照组总有效率为 22.86%, 治疗组为 42.86%, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($P <$

0.05); 治疗 6 个月后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 37.14%、57.14%, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者临床总有效率比较 ($n=35$, 例, %)

组别	时间	基本控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	治疗 3 个月后	0	1	7	27	8(22.86)
	治疗 6 个月后	1	3	9	22	13(37.14)#
治疗组	治疗 3 个月后	0	5	10	20	15(42.86) Δ
	治疗 6 个月后	2	6	12	15	20(57.14) Δ #

与对照组比较 Δ $P < 0.05$; 与治疗 3 个月后比较# $P < 0.05$

2.5 2 组不良反应比较

治疗 3 个月后, 对照组不良反应总发生率为 17.14%, 治疗组为 20.00%; 治疗 6 个月后, 对照组不良反应总发生率为 31.43%, 治疗组为 37.14%; 不良

反应总发生率组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗 3 个月后比较, 2 组治疗 6 个月后的不良反应总发生率有所增加 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组患者不良反应总发生率比较 ($n=35$, 例, %)

组别	时间	头晕	嗜睡	体重增加	其他	不良反应总发生率
对照组	治疗 3 个月后	2	1	2	1	6(17.14)
	治疗 6 个月后	4	2	3	2	11(31.43)#
治疗组	治疗 3 个月后	3	2	1	1	7(20.00)
	治疗 6 个月后	5	3	3	2	13(37.14)#

与治疗 3 个月后比较# $P < 0.05$

3 讨论

癫痫属于中医学“痫病”范畴, 历代医家多从风、痰、瘀、热等方面进行论治, 而痰饮在其中处于核心地

位; 痰饮既可以是癫痫发病的诱因, 也可能成为病理产物; 因此, 熄风涤痰是治疗癫痫重要的法则^[6-7]。定痫丸源于明代王肯堂的《医学心语》, 方中川贝母、胆南星苦凉性降、清热化痰, 其中川贝母擅于化痰散结,

胆南星兼具息风止痉;姜半夏、陈皮、茯苓温燥化痰、理气和中;全蝎、炒僵蚕、天麻平肝熄风;石菖蒲化痰开窍、茯神宁心安神;丹参活血化瘀、麦冬清心除烦,琥珀、朱砂镇静安神;生晒参大补元气、养心安神;灯芯草清热利湿、利尿通淋,甘草调和诸药。研究表明,半夏、陈皮、茯苓合用,有健脾、调节肠道菌群的作用^[8];半夏可抑制乌头的抗炎活性,且半夏用量增加、抑制作用增强,能有效降低血清中炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 水平^[9];天麻素可有效降低癫痫大鼠海马 p38 MAPK 蛋白的表达,抑制部分炎症细胞因子,从而影响炎症信号通路^[10]。本研究结果表明,中药定痫丸联合吡仑帕奈治疗 3 个月、6 个月后,治疗组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平较对照组下降明显,提示定痫丸可有效减轻炎症反应,从而发挥抗癫痫作用。此外,本研究发现定痫丸联合吡仑帕奈可减少局灶性癫痫患者癫痫发作次数,缩短发作持续时间,改善脑电图异常放电情况,从而提高患者生活质量。

吡仑帕奈作为第三代抗癫痫药物,在局灶性癫痫或特发性全面性癫痫患者中可获得良好的疗效和耐受性^[11]。吡仑帕奈的毒性反应以头晕头痛、恶心、疲劳、易激惹、攻击行为和体重增加等为主要特征。首先,吡仑帕奈最常见的不良反应是头晕、嗜睡、易怒;其次,有精神病史的患者更有可能出现精神类不良反应;再次,12 岁以上的人群较年龄更小者更容易产生不良反应,且主要体现在精神行为方面^[12]。多项研究表明吡仑帕奈的毒副作用是有剂量依赖性的,绝大多数患者在减量后不良反应会消退,为一过性不良反应;特别是头晕,常随剂量的轻微降低而消失^[13]。本研究中常见的不良反应为头晕、嗜睡、体重增加,且中西药联合的治疗组不良反应与单用西药组相似,无严重不良反应。

综上所述,定痫丸联合吡仑帕奈在控制局灶性癫痫发作方面作用明显,能抑制炎症因子,降低发作频率,缩短发作时间,且不良反应较少,大部分患者能够耐受,这为临床上控制癫痫发作提供了新的治疗方案。

参 考 文 献

[1] 王学峰. 神经系统发作性疾病与癫痫[M]. 北京:人民卫

生出版社,2013:26-27.
 [2] Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, et al. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy[J]. *Seizure*, 2007, 16(2):128-133.
 [3] Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(1):12-27.
 [4] Hibi S, Ueno K, Nagato S, et al. Discovery of 2-(2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1, 2-dihydropyridin-3-yl) benzoni-trile(perampanel): a novel, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropanoic acid (AMPA) receptor antagonist [J]. *J Med Chem*, 2012, 13; 55 (23): 10584-10600.
 [5] Williams JL, Holman DW, Klein RS. Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:154.
 [6] 陶晨晨,方之勇. 从痰论治痫病[J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(4):113-114.
 [7] 吴婧,孙江燕,袁斯远,等. 试从理气化痰论治癫痫[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1564-1566.
 [8] 马祥雪,王凤云,符竣杰,等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5):210-215.
 [9] 赖珍珍,张凌,李莹,等. “半夏反草乌”减弱抗炎效应及其减效机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(17):84-87.
 [10] 李飞,孙亚凌,成祥林,等. 天麻素调节癫痫大鼠海马炎症信号通路的抗癫痫机制研究[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(5):510-512.
 [11] Abril Jaramillo J, Estévez María JC, Girón Úbeda JM, et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON)[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102:106655.
 [12] Heyman E, Lahat E, Levin N, et al. Tolerability and efficacy of perampanel in children with refractory epilepsy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(4):441-444.
 [13] Rohracher A, Kalss G, Leitinger M, et al. Two-year real-world experience with perampanel in patients with refractory focal epilepsy: Austrian data[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(6):445-453.

(收稿日期:2022-09-05)