

· 述评 ·

难治性癫痫中西医诊治现状分析与临床对策

平鑫¹, 秦少坤¹, 刘书宁², 张苗苗¹, 张少丹³, 裴林⁴

(¹河北大学中医学院, 保定 071051; ²华北理工大学中医学院, 唐山 063210; ³河北医科大学第二医院, 石家庄 050073; ⁴河北省中医药科学院, 石家庄 050031)

摘要: 文章从现代医学和中医学角度分析了难治性癫痫的病因、当前主要治疗手段及临床现状, 进而探讨中西医诊治难治性癫痫的思路及临床对策。现代医学的主要治疗方式具有一定的局限性, 而中医药治疗难治性癫痫的历史悠久、经验丰富、疗效可观, 为临床治疗注入新的希望。通过对中西医诊治难治性癫痫的思考分析, 创新学术理论及临床治法, 讨论开展中医证候研究, 建立中医循证医学、流行病学研究的可能性, 并增加临床中药新药研发, 拓展中医特色疗法和新型疗法的应用, 加强与神经康复预防的联系, 进而提升中西医结合治疗难治性癫痫的临床研究价值。

关键词: 难治性癫痫; 顽固性癫痫; 痫病; 中西医结合; 临床对策

基金资助: 河北省政府资助临床医学优秀人才项目 (No.360601), 河北省中医药管理局中医药类重大医学科研课题 (No.zydz2013014), 河北省中医药管理局科研计划项目 (No.2018060)

Analysis of existing circumstance and clinical strategies of Chinese and western medicine in the diagnosis and treatment of refractory epilepsy

PING Xin¹, QIN Shao-kun¹, LIU Shu-ning², ZHANG Miao-miao¹, ZHANG Shao-dan³, PEI Lin⁴

(¹College of Traditional Chinese Medicine, Hebei University, Baoding 071051, China; ²Traditional Chinese Medicine College, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China; ³The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050073, China; ⁴Hebei Academy of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050031, China)

Abstract: Based on traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine, main treatment methods and clinical status of refractory epilepsy (RE) was analyzed, and the idea and clinical countermeasures of integrated Chinese and Western medicine in treating RE was discussed. The main treatment methods of western medicine have certain limitations, while the TCM has a long history, rich experience and considerable curative effect in the treatment of RE, which injects new hope into the clinical treatment of RE. Based on the consideration of integrated treatment of RE with TCM and western medicine, academic theories and clinical treatment methods were innovated, the possibility of developing TCM syndromes, establishing evidence-based medicine and epidemiological research, and increasing the development of clinical TCM new drugs, expanding the application of TCM characteristic therapy and new therapies, strengthening the connection with nerve rehabilitation and prevention was explored, so as to further promote the clinical research value and broad application prospect of integrated TCM and western medicine in the treatment of RE.

Key words: Refractory epilepsy; Intractable epilepsy; Epilepsy; Integration of traditional Chinese and Western medicine; Clinical strategies

Funding: Research Foundation of the Hebei Province Government for the Clinical Medicine Excellent Talents Project (No.360601), Major Medical Research Projects of Traditional Chinese Medicine of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No.zydz2013014), Scientific Research Program of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No.2018060)

通信作者: 裴林, 河北省石家庄市裕华区建华南大街209号河北省中医药科学院河北省浊毒证重点实验室, 邮编: 050031

电话: 0311-85363979, E-mail: 13831190309@163.com

张少丹, 河北省石家庄市新华区和平西路215号河北医科大学第二医院儿科, 邮编: 050073, 电话: 0311-87046901

E-mail: 13653115066@163.com

癫痫是一种大脑神经元突发性异常放电,导致短暂的中枢神经功能障碍的一种慢性脑部疾病。如两种(或更多)恰当的抗癫痫药物,合理、足量的治疗及观察2年以上,血药浓度控制在正常范围之内,每月仍有4次以上发作且无进行性中枢神经系统疾病或占位性病变者称为难治性癫痫(refractory epilepsy, RE),又称顽固性癫痫(intractable epilepsy, IE)或药物难治性癫痫(drug resistant epilepsy, DRE)^[1]。RE约占癫痫治疗人数的20%~30%。

除缩短寿命或增加突然意外死亡的风险外,RE患者还具有显著的神经心理、精神和社会障碍,从而带来限制就业、降低结婚率和降低生活质量等一系列问题^[2]。以下通过分析RE的病因及主要治法,进一步探讨RE的临床治疗思路及对策。

RE难治的病因分析

1. 现代医学的研究

1.1 原发性结构异常 多见于先天性发育不良和遗传性疾病,以单基因遗传背景居多,尤其是RE患者不断提前的发病年龄,也被证实了与遗传性病理因素密切联系^[3]。

1.2 继发性病理因素 脑部疾病、免疫或代谢性疾病等颅内、外多重诱因可转化为RE发展的危险因素,如多半以上的癫痫患者具有海马硬化或伴海马以外病理性改变,其中83%的患者发展为RE^[4]。又如中风后因血管畸形或肿瘤的发展,会出现的皮质发育不全和海马硬化等相关治疗反应^[5]。

1.3 多药耐药机制产生 耐药性与多药耐药基因编码的糖蛋白密切相关,糖蛋白过度表达可降低脑内抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)的浓度^[6-7]。当多药耐药蛋白表达上调,AEDs通过血脑屏障后浓度降低,随后其二级防御作用使进入局部病灶的药量进一步减少,药物浓度无法达到有效治疗浓度,从而导致癫痫的控制不良。

1.4 自身免疫功能紊乱 大部分RE患者存在体液及细胞免疫异常,如CD₈⁺T细胞比例升高且浸润于海马区,通过其细胞毒性导致神经元缺失,产生海马硬化,加重了RE的发展^[8]。RE也可导致患者体内IgA水平降低或产生自身抗体^[9]。

2. 中医学的认识

2.1 先天禀赋不足,后天邪实正虚 《素问·奇病论》中有言:“人生而有病癫疾者……病名为胎病,此得之在母腹中时,其母有所大惊,气上而不下……故令子发为癫疾也”,强调其病因多责于先天禀赋不足,或后患他病致脏腑失调,气机逆乱,脑窍

受蒙。病因以痰、瘀、湿等邪实为主,又或加以机体本虚,脾肾等脏腑机能衰退。

2.2 浊毒蕴结,痼病难愈 RE属“伏气”杂病,其病因可归于风、火、痰、瘀及五脏失调,皆化生毒,毒邪又可内伏脑络,深潜伏藏,蕴聚胶结,则脑窍受蒙,元神失控^[10]。RE之所以时发时止、缠绵难愈,是以人体脏腑失调为前提,与“浊毒”病邪伏藏体内且蕴郁难解有关。

2.3 久病难治,机能失用 RE发病可归于“久病多瘀、久病入络,久病多虚”之说,瘀久则化热生风,风痰挟瘀则上扰清窍、蒙蔽神机,继而元神失控;初病气结在经,久病则血伤入络,产生经络气血瘀滞不通的病理状态;病久则脏气衰弱,气血亏虚,则脑部及肢体脉络瘀滞闭塞,逐渐使其失于濡养,机能失用,故为难治。

RE的中西医诊治现状

1. AEDs联合应用 目前临床普遍认为添加新的AEDs,且2种或不超3种AEDs联用是治疗RE的有效方法^[11]。但因RE的慢性、反复性、周期长等特点,患者会出现耐药反应或神经系统症状、严重肝肾功能损害等一系列不良反应表现^[12],甚至存在认知功能障碍^[13-14]。

2. 外科手术干预 50%的RE患者可通过切除癫痫灶或切断癫痫发作神经通路等手术治疗控制症状^[15]。PET定位阳性的患者无论在MRI上无病变异常,若早期完成手术会明显降低癫痫术后并发症^[16]。但由于手术风险、适应症和术后效果等多种因素限制,仍有患者无法进行外科治疗。

3. 物理刺激治疗 物理疗法相对于外科手术的安全系数高、不良反应小,成为了RE患者新的选择。迷走神经刺激术可使抑制性神经递质γ-氨基丁酸浓度和天冬氨酸浓度降低,脑深部电刺激术可改变脑深部结构特定核团兴奋性,经颅磁刺激术可利用磁信号刺激大脑神经,均能达到控制癫痫发作的效果^[17-18]。但缺点是费用较高且因异物植入可能引起感染和排异反应,长期疗效有待考证。

4. 生酮饮食疗法 生酮饮食疗法是一种高脂肪、低蛋白、低碳水化合物的饮食疗法,其作用机制与酮体的神经递质调节功能有关^[19],是RE儿童及青少年的一线治疗手段。但此疗法常见的消化道症状和低血糖、酸中毒等不良反应,使其进一步推广有待斟酌。

5. 中医传统治疗 中医中药治疗RE具备多层次、多靶点、综合调理的作用特点,虽在抗惊厥效力

和急性症状控制上不如西药,但其药效时间长、不良反应少等突出优势被广大患者所接受。临床上中医中药治疗RE疗效显著,且不良反应小、可提升生活质量等优势明显^[20]。此外,诸多患者在起病初期或经多种AEDs联合治疗,虽症状有所减轻,但未能长期有效解除患者病痛,故采用中药辅助AEDs联用的中西医结合疗法可作为治疗的增效手段,其疗效明显优于单纯西药治疗^[21-22]。

6. 中医外治疗法 中医外治疗法因其简便效廉的特点逐渐被患者所接受,如针灸、穴位埋线等中医外治疗法可有效提升RE的治疗效果,明显改善发作症状^[23-24]。但因针灸埋线操作效果虽快但维持长久疗效困难,加之禁忌区域、体弱久病或晕针严重等情况,故使用范围受限,需患者长期坚持。

7. 临床实验研究 如今RE实验研究在不断进步,除症状控制外,在改善学习记忆、情感行为等高级认知功能障碍方面产生积极作用^[25-27]。但由于相应临床研究尚停留在基础阶段,能作为临床治疗的参考证据严重不足。

发展思路及临床对策

如今RE治疗手段逐渐增多,且都取得了较大发展。现代医学治疗对于危急重患者有独特优势,可依托先进的实验室及影像学检查辅助诊疗,但因其耐药反应、不良反应和各项技术手段自身的局限性,故并非达到最佳治疗效果。中医学博大精深,以辨证论治形成了汤药内服、特色外治等综合有效的系统治疗,同时发挥增效减毒、预后可观的自身优势,成为RE临床治疗的更优选择。笔者针对临床现状提出自身看法,并探讨中西医诊治RE的思路与对策。

1. 突破创新学术理论及临床治法 目前由于科研层次和经费投入不足导致RE临床研究的发展速度迟缓,故对RE的理论研究和临床指南的突破创新成为关键。因RE的特殊复杂性,在学术上需要突破固有理论模式、发现新观点,决不能以普通癫痫的观点思考问题。要从中西医不同角度加强理论创新,思考更适合难治性特点的治疗手段,联合多学科交叉优势,加强临床病例收集及总结整理。

2. 建立辨证分型标准,开展证候研究 着手开展RE证候研究,可有效指导临床辨证论治。首先,RE复杂难治的特点区别于普通癫痫,因此会出现一些特殊证候。其次,患者自起病初直到就诊于中医,期间经多种治疗后存在一定的病机演变,中医干预之后又或出现新的证候变化,故并不适用现有“癫痫”的辨证分型标准。再者,临床不断发现的多药

耐药和免疫异常是区别于普通癫痫的病理改变。因此,为提高RE疗效,亟需建立专门的中医辨证分型标准,寻找RE分型差异,开展中医证候研究。

3. 探索循证医学指导模式 在现有的医疗模式中,逐步实现以经验为基础向以证据为基础的循证医学模式转变,利用循证医学指导临床诊疗用药。由于目前中医学仍为固定诊疗思维模式,加上循证医学意识及知识的匮乏,造成RE的中医临床研究文献匮乏、可信度较低。当前,可借鉴RE现代医学公认的诊断及疗效评价标准,建立客观公认的中医证候诊断标准和中药及复方的安全评价体系,体现循证医学思维和中医辨证论治相结合的特色。

4. 开展流行病学调查研究 应对当前的RE发病情况,积极开展流行病学调查。但需要克服两个难题:一是RE规范而统一的定义概念,二是规范使用评价不同类型RE患者疗效的有效指标。目前RE的临床资料仍不足,需要在全国范围内开展人群发病率调查,包括RE的相关危险因素,有助于进一步确认该病的流行病学情况,同时有利于政府鼓励癫痫治疗机构的发展。

5. 增加临床中药新药开发 当前中药新药开发的趋势逐渐上升,制备剂型不断丰富,如何有效的开发中药新药已成为当前的热点问题。总结RE的病理特点,其临床治疗中药可划分为“息风解痉、清热解毒、祛湿化痰、活血化瘀、补益肝肾”等类型,之后根据不同类型选择重点药物进行药理研究,并开展动物实验和临床研究,有效补充RE治疗的临床用药匮乏问题。此外,根据当前中药新药审批困难的现状,应尽快建立符合中医学、中药学特点的技术评价体系。

6. 拓展中医特色疗法应用 中医学博大精深,可大力开展中医特色疗法研究,加强中医外治法的独特优势,采用针刺、艾灸、埋线、拔罐、推拿、膏贴、药浴等多种传统治疗方式与现代科学手段及人工智能技术相结合,研发新型治疗手段及产品,从而为临床提供更丰富完善、更有效的治疗方案。

7. 加强技术突破,开展新型疗法 随着技术不断创新突破,基因治疗、纳米技术治疗等新型疗法逐渐引起关注。通过基因治疗对于脑内的丙甘肽、神经肽Y和胶质细胞源性神经营养因子产生影响^[28-29],再加上纳米技术可以极大的提高药物在特定部位的浓度,并使药物对非靶向细胞的作用减到最低。加强前沿技术的突破结合药物治疗,为RE新型疗法提供有力补充。

8. 加强神经康复预防与RE的联系 康复医学是

当前备受关注的学科,加强康复预防与RE的联系是今后治疗的趋势。RE发作对于神经系统甚至全身、心理状态所带来的损害,提示着康复预防的重要性。采取公认的方法和标准认识神经康复预防,可为有效治疗RE提供更加科学完善的方案,将会是未来RE治疗的新思路。

小结

近年来,大量的实验及临床研究已经证明了中医药治疗RE有确切的特色疗效。单用复方中药能够有效缓解RE发作症状,与西药联用不仅有协同增效作用,且在降低耐药性、减少不良反应、改善生活质量方面有着独到的优势。正如《灵枢·九针十二原》所云:“病虽久犹可毕也,言不可治也,未得其术也”。可见,发挥中医药强大的独特优势,利用中西医结合的资源互补,可恰好提供绝佳的临床研究价值和广阔前景,值得进一步推广应用。

参 考 文 献

- [1] 贾建平.神经病学.北京:人民卫生出版社,2018:312-325
- [2] Brodie M J.Diagnosing and predicting refractory epilepsy.Acta Neurol Scand Suppl,2005,181:36-39
- [3] Viteva E.Predictors and typical clinical findings of refractory epilepsy.American Journal of Clinical Medicine Research,2014,1(2):26-31
- [4] Duncan J S.Seizure-induced neuronal injury human data.Neurology,2002,59(5):15-20
- [5] Semah F,Picot M C,Adam C,et al.Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence.Neurology,1998,51:1256-1262
- [6] Sisodiya S M,Martinian L,Scheffer G L,et al.Drug resistance in epilepsy:Is the role of underlying pathology related to multidrug resistance protein.Epilepsia,2003,44:1388-1396
- [7] Potschka H,Fedrowitz M,Loscher W.P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain.Neuroreport,2001,12(16):3557-3560
- [8] Lu J Q,Trevor A,Matt W,et al.Immune cell infiltrates hippocampal sclerosis:Correlation with neuronal loss.J Neuropathol Exp Neurol,2017,76(3):206-215
- [9] 王卓,陈艳艳,林卫红.难治性癫痫与自身免疫研究进展.国际神经病学神经外科学杂志,2018,45(2):173-177
- [10] 裴林.毒邪可伏蕴为痫.北京中医药大学学报,2009,32(3):149-151,155
- [11] Kwan P,Sills G J,Brodie M J.The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs.Pharmacol Ther,2001,90(1):21-34
- [12] Gur-Ozmen S,Mula M,Agrawal N,et al.The effect of depression and side effects of antiepileptic drugs on injuries in patients with epilepsy.Eur J Neurol,2017,24(9):1135-1139
- [13] Albert P A.Effects of antiepileptic drugs on cognition.Epilepsia,2001,42:46-49
- [14] Fishman J,Cohen G,Josephson C,et al.Patient emotions and perceptions of antiepileptic drug changes and titration during treatment for epilepsy.Epilepsy Behav,2017,69:44-52
- [15] Limia,Van Horn J D.Epileptogenic focus localization in treatment-resistant post-traumatic epilepsy.Journal of Clinical Neuroscience,2014,10(31):228-235
- [16] Chugani H T,Ilyas M,Kumar A,et al.Surgical treatment for refractory epileptic spasms:The Detroit series.Epilepsia,2015,12(56):1941-1949
- [17] Horowitz G,Amit M,Fried I,et al.Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy:The surgical procedure and complication in 100 implantations by a single medical center.Eur Arch Otorhinolaryngol,2013,270:355-358
- [18] Cukiert A,Lehtimäki K.Deep brain stimulation targeting in refractory epilepsy.Epilepsia,2017,1(58):80-84
- [19] 陈鑫,周晓平.生酮饮食治疗癫痫的神经保护作用.中华神经医学杂志,2010,9(4):430-432
- [20] 王潇慧,丁成赞,孙江燕,等.柴贝止痫颗粒治疗难治性癫痫随机对照试验.中华中医药杂志,2019,34(12):6012-6017
- [21] 代国军,苏俊峰.柴贝止痫汤联合抗癫痫药物治疗难治性癫痫的疗效和安全性.现代中西医结合杂志,2017,26(18):2006-2008
- [22] 何乾超,陈炜,刘泰,等.柴胡疏肝汤加浙贝母联合西药治疗难治性癫痫60例临床观察.中医杂志,2016,57(19):1662-1665
- [23] Liu A,Rong P,Gong L,et al.Efficacy and safety of treatment with transcutaneous vagus nerve stimulation in 17 patients with refractory epilepsy evaluated by electroencephalogram,seizure frequency,and quality of life.Med Sci Monit,2018,24:8439-8448
- [24] 史红斐,张侃,谢文霞,等.穴位埋线结合药物治疗难治性癫痫30例疗效观察.浙江中医杂志,2017,52(8):607
- [25] 裴林,李佃贵,娄燕,等.调肝解毒方对慢性癫痫大鼠学习记忆及海马组织环磷酸腺苷反应元件结合蛋白表达的影响.中医杂志,2007,48(3):265-268
- [26] 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.中医杂志,2011,52(12):1050-1053
- [27] 王强,杜洪志,张亚洲.平肝止痫复方联合卡马西平对难治性癫痫大鼠的治疗作用.中华中医药杂志,2019,34(7):3285-3288
- [28] Kanter-Schlifke I,Fjord-Larsen L,Kusk P,et al.GDNF released from encapsulated cells suppresses seizure activity in the epileptic hippocampus.Exp Neurol,2009,206(2):413-419
- [29] Riban V,Fitzsimons H L,During M J.Gene therapy in epilepsy.Epilepsia,2009,50(1):24-32

(收稿日期:2019年8月15日)