

疏肝法治疗癫痫的系统评价和 Meta 分析 *

袁敏皎¹, 韩祖成^{2△}, 袁 捷²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710000)

摘要: **目的** 该文章采用 Meta 分析方法评价疏肝法治疗癫痫的疗效和安全性。**方法** 通过计算机全面检索 Cochrane Library、PubMed、万方数据库、维普、中国知网(CNKI)中符合条件的随机对照临床试验,检索时限为建库至 2019 年 12 月,获得相关数据后,通过使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 本文纳入随机对照试验 8 项,共 670 例患者,其中试验组 341 例,对照组 329 例。疏肝法联合抗癫痫药物治疗癫痫的 Meta 分析结果显示其临床疗效优于单纯使用抗癫痫药物,脑电图改善率、发作频次、QOL-31(癫痫患者生活质量评定量表)等结局指标与对照组相比均改善明显,差异有统计学意义($P<0.05$);且相比于西医常规治疗癫痫,疏肝法治疗癫痫的不良反应较少。**结论** 疏肝法联合抗癫痫药物治疗癫痫的临床疗效明显,且不良反应少。但由于目前纳入研究的质量不高,此结论尚需更多高质量研究进行验证。

关键词: 疏肝法;癫痫;临床疗效;系统评价;Meta 分析;随机对照试验

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)06-0033-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.06.006

Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Soothing Liver Method in the Treatment of Epilepsy Disease

YUAN Minjiao¹, HAN Zucheng², YUAN Jie²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China;

2. Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710000, China)

ABSTRACT: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of soothing liver method in the treatment of epilepsy by Meta-analysis. **Methods** A computerized search of eligible randomized controlled clinical trials in the Cochrane Library, PubMed, Wanfang Database, Weipu, and China Knowledge Network (CNKI) was performed. The search period was from the establishment of the database to December 2019. After obtaining relevant data, Meta analysis was conducted using RevMan 5.3 software. **Results** Eight randomized controlled trials were included in this article, with a total of 670 patients, including 341 in the test group and 329 in the control group. The results of Meta analysis of soothing liver method combined with antiepileptic drugs for epilepsy show that its clinical efficacy is better than that of antiepileptic drugs alone. Compared with the control group, EEG improvement rate, frequency of seizures, and quality of life of patients with epilepsy (QOL-31) were significantly improved, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the conventional treatment of epilepsy in western medicine, Liver-soothing method had fewer adverse reactions in the treatment of epilepsy. **Conclusion** Liver-soothing method combined with antiepileptic drugs has excellent clinical efficacy in treating epilepsy, and has few adverse reactions. However, due to the low quality of the included studies, this conclusion needs to be verified by more high-quality studies.

KEY WORDS: Liver-soothing method; Epilepsy; clinical efficacy; systematic review; Meta analysis; randomized controlled trial

收稿日期: 2019-12-02

* 基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507001-05);陕西省中医药管理局长安中风病刚柔相济流派传承工作室(陕中医药发[2018]40号);陕西省中医药管理局失眠症阴阳序贯证治研究室(陕中医药发[2018]32号);陕西省中医医院院级科研课题(2019-02)

第一作者简介: 袁敏皎(1992-),女,在读硕士研究生,研究方向:脑病基础与临床。

△通信作者: 韩祖成, E-mail: 13759968645@139.com

癫痫是神经系统常见的一种疾病,是由多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征,临床表现具有发作性、短暂性、重复性和刻板性的特点^[1]。研究显示,国内癫痫的总患病率约为0.7%,年发病率为28.8/10万,1年内有发作的活动性癫痫患病率为0.46%。国内约有900万左右的癫痫患者,其中500~600万是活动性癫痫患者,同时每年新增加癫痫患者约40万,而且癫痫长期反复发作会导致患者记忆力及智力下降,严重影响患者的工作及正常生活,给家庭及社会带来沉重的负担^[2]。目前西医治疗癫痫,主要予以抗癫痫药物,如丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦、苯妥英钠、拉莫三嗪、托吡酯等,但由于西医副作用大,挖掘中医有效治疗癫痫显得尤为重要。

癫痫即中医的“痫病”,本病病位在脑,与肝关系密切,亦关乎心、脾、肾。肝主疏泄、疏调气血、调节情志,痫病因情志失调,肝气逆乱,元神失控而致精神恍惚,引发一系列痫性发作的综合症状^[3]。近些年来,不少医家认为痫病与肝脏关系密切,肝脏是治疗痫病的关键,疏肝法治疗痫病取得很好的疗效。疏肝法治疗癫痫的方剂以柴胡为主药,并且治疗癫痫的方剂中以柴胡类方证居多,柴胡味辛、苦,性微寒,归肝、胆、肺经,属辛凉解表药,具有解表退热、疏肝解郁、升举阳气的作用。朱梦龙^[4]总结胡希恕和冯世纶教授治疗癫痫经验时提出癫痫方证以半表半里者多见,发作时两目上视、口吐涎沫、或语言障碍、口眼等局部症状,则柴胡剂治疗有效。陈晓薇^[5]提出少阳为表里、阴阳之枢机,少阳之腑—胆、三焦的功能失调可致少阳枢机不利,引起癫痫的发作,而见“阴阳往来,休作有时”的特点,因此少阳枢机不利是癫痫发病的病机基础,临床以少阳论治癫痫,使用柴胡剂加减治疗癫痫疗效显著。有研究发现,柴胡具有抗癫痫的作用,现代药理研究表明柴胡皂苷具有抗惊厥和镇静作用,能够缓解癫痫患者的抽搐、全身强直、凝视等症状^[6]。谢炜等^[7]研究柴胡黄芩配伍对小鼠急性癫痫模型的影响,提出柴胡黄芩配伍具有抗惊厥、抗癫痫的作用,尤其以柴胡黄芩5:2配伍比例效果最为明显。吴静等^[8]研究柴胡黄芪比例配伍对急性癫痫小鼠模型的影响中提出柴胡黄芪5:2配伍时,抗癫痫抗惊厥效果最佳。徐淑梅等^[9]提出柴胡可减少癫痫的发作次数及发作持续时间,并且发作间隔时间显著延长,可明显抑制癫痫模型的电活动。刘燕等^[10]通过研究证明柴胡的萃取物柴

胡皂苷部分、挥发油部分可能有抗癫痫的强直阵挛发作作用,水溶性部分可能对失神发作起拮抗作用。鉴于柴胡具有良好的抗癫痫作用以及疏肝法治疗癫痫疗效确切,所以本研究收集相关文献,采用系统评价的方法,对疏肝方药治疗癫痫的疗效和安全性进行系统评价,为疏肝法治疗癫痫提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、万方数据库、维普、中国知网(CNKI)等文献数据库。中文文献检索以“癫痫”“痫病”“痫证”为关键词,“疏肝”“肝”“肝郁”“中医药”“中医”为题名/摘要进行检索;英文检索词“epilepsy”“liver-soothing method”“liver”“stagnation of liver”“Chinese medicine”进行检索。

1.2 文献筛选方法 由2人将检索所得文献导入 NoteExpress 文献管理软件中,删除重复的文献;然后通过阅读题目、摘要和全文,删除不符合纳入标准的文献,2人意见不统一时,通过讨论或者由第3位研究者进一步确定是否纳入。

1.3 纳入标准

1.3.1 研究类型 纳入所有使用疏肝法治疗癫痫的随机对照试验。

1.3.2 研究对象 原发或者继发性癫痫患者;语种为中英文。

1.3.3 干预措施 纳入患者分为试验组和对照组,试验组使用疏肝类方药,对照组使用西医常规抗癫痫药物,如卡马西平、丙戊酸钠、拉莫三嗪等。

1.3.4 结局指标 主要结局指标:①总有效率;②脑电图改善率;③发作频次;④QOL-31评分;⑤不良反应发生率。

1.4 排除标准 非随机对照试验;重复发表的文献;数据不完整;综述、动物实验;非疏肝类方药的文献。

1.5 资料提取 提取资料内容包括:①纳入研究的一般资料,包括文献题目、第一作者、发表时间等;②研究特征,包括样本量、各组性别、年龄等;③干预措施,具体的药物以及用法用量、疗程等;④偏倚风险:评价指标的关键要点;⑤结局指标:包括总有效率、脑电图改善率、发作频次、QOL-31评分(癫痫患者生活质量评定量表)、不良反应发生率。

1.6 偏倚风险评价 纳入研究的文献采用 Cochrane 协作网的偏倚风险评价工具进行评价:①随机方法是

否正确;②是否进行分配隐藏;③是否使用盲法;④是否有完整的数据;⑤是否有选择性报道;⑥是否存在其他偏倚。偏倚结果划分为低风险、高风险和不清楚。

1.7 统计分析 采用 Review-Manager5.3 对筛选的文献进行 Meta 分析。分类变量资料使用比值比(OR),连续性变量资料使用均数差(MD),对结局指标进行统计分析,两者均计算 95%的可信区间(CI)。对研究结果进行异质性检验,若 $I^2<50\%$ 和 $P>0.1$,认为无明显异质性,采用固定效应模型分析;反之则认为有明显异质性,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索 根据检索策略,共检索到 138 篇文献,其中重复文献 49 篇,通过阅读标题与摘要后删除文献 72 篇,进一步阅读全文删除 9 篇,最终剩余 8 篇文献纳入该研究,共 670 例患者,其中试验组 341 例,对照组 329 例。具体筛选流程见图 1;纳入研究的基本情况见表 1。

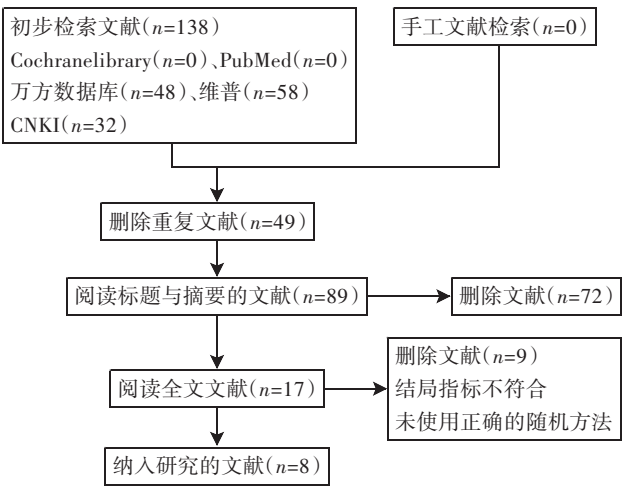


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的质量评价 共纳入 8 篇文献,均使用了随机方法,其中 2 篇使用了随机数字表法,剩余 6 篇在文中提及“随机”,但未具体描述随机分配的方法;所有研究均未提及分配隐藏方式及是否使用盲法。见图 2。

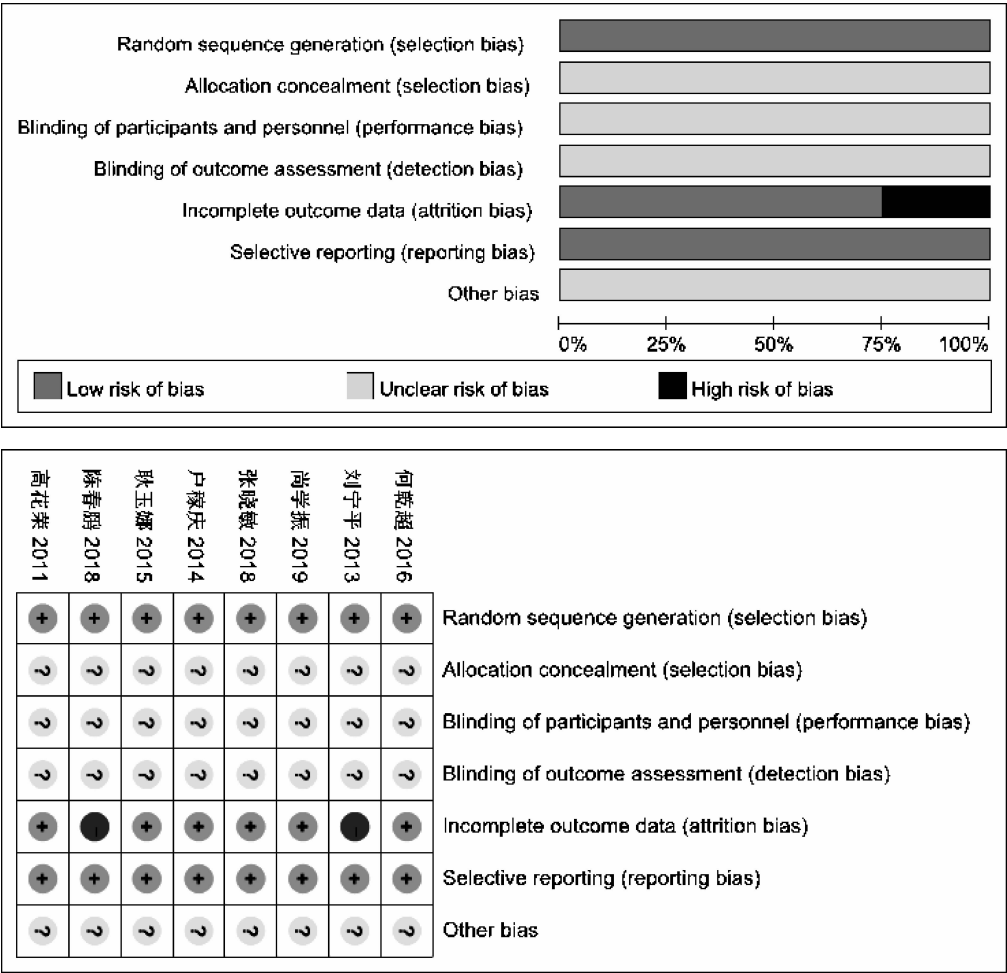


图 2 纳入研究的质量评价

表 1 纳入研究的基本情况

	样本量		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	
张晓敏 2018 ^[11]	41	41	柴胡疏肝汤+拉莫三嗪	拉莫三嗪	①②
耿玉娜 2015 ^[12]	32	32	柴胡疏肝汤+苯妥英钠/丙戊酸钠	苯妥英钠/丙戊酸钠	①
何乾超 2016 ^[13]	60	60	柴胡疏肝汤加浙贝母+卡马西平/ 丙戊酸钠缓释片/左乙拉西坦	卡马西平/丙戊酸钠缓释片/左乙拉西坦	①②③
尚学振 2019 ^[14]	50	50	浙贝母疏肝止痛方+卡马西平/ 丙戊酸钠缓释片/左乙拉西坦	卡马西平/丙戊酸钠缓释片/左乙拉西坦	①②③④
高花荣 2011 ^[15]	58	46	涤痰疏肝汤	丙戊酸钠	①
刘宁平 2013 ^[16]	20	20	柴胡疏肝汤	丙戊酸钠	⑤
陈春鹏 2018 ^[17]	30	30	柴胡疏肝汤联合归脾汤加味+拉莫三嗪	拉莫三嗪	②④⑤
户稼庆 2014 ^[18]	50	50	涤痰疏肝汤	丙戊酸钠	①⑤

注:①总有效率;②脑电图改善率;③发作频次;④QOL-31 评分;⑤不良反应发生率

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 该研究所纳入的 6 篇文献报道了总有效率,共 564 例患者,其中试验组 285 例,对照组 279 例。异质性检验结果显示($P=0.67, I^2=0\%$),认为无明显异质性,故采用固定效应模型分析;Meta

分析结果显示,二者比较有统计学意义[OR=3.47, 95% CI(2.08, 5.81), $Z=4.74, P<0.000\ 01$],表明组间疗效差异具有显著性,疏肝法联合抗癫痫药物与单纯使用西医常规抗癫痫药物治疗比较能显著提高总有效率。见图 3。

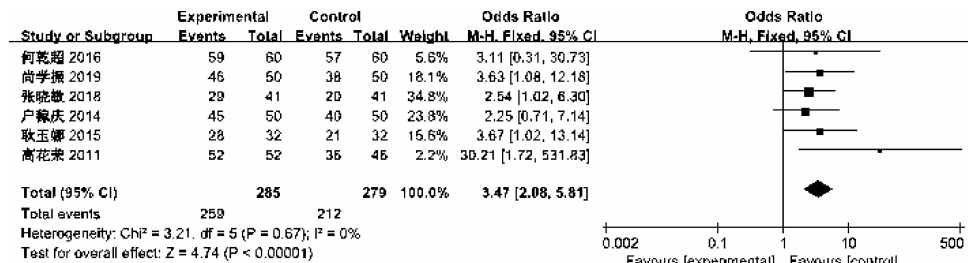


图 3 总有效率的 Meta 分析

2.3.2 脑电图改善率 该研究所纳入的 3 篇文献报道了脑电图改善率,对研究结果进行异质性检验结果显示($P=0.24, I^2=29\%$),认为无明显异质性,故采用固定效应模型分析;Meta 分析结果显示,二者比

较有统计学意义[OR=2.33, 95% CI(1.46, 3.71), $Z=3.56, P=0.000\ 4$],提示疏肝法联合抗癫痫药物与单纯使用西医常规抗癫痫药物比较能显著提高脑电图改善率。见图 4。

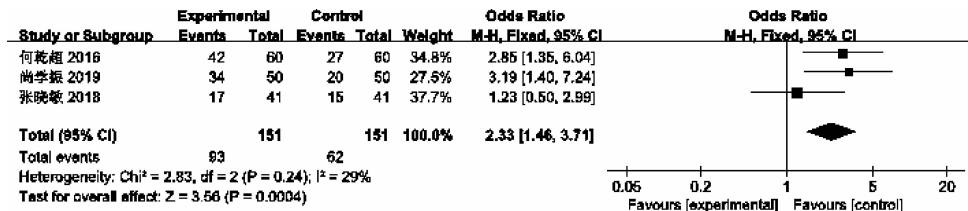


图 4 脑电图改善率的 Meta 分析

2.3.3 发作频次 该研究所纳入的 3 篇文献报道了发作频次,对研究结果进行异质性检验结果显示($P=0.18, I^2=43\%$),认为异质性偏大,考虑可能由于每个研究的病程、病情严重程度的差别影响所导致,故采用固定效应模型分析;Meta 分析结果显示,

二者比较有统计学意义 [MD 值为-3.32, 95% CI(-3.48, -3.15), $Z=39.70, P<0.000\ 01$],提示疏肝法联合抗癫痫药物与单纯使用西医常规抗癫痫药物比较能显著减少发作频次。见图 5。

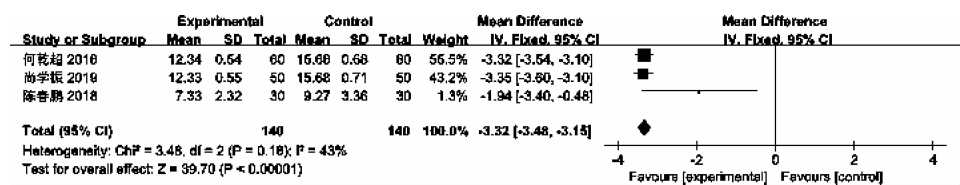


图 5 发作频次的 Meta 分析

2.3.4 QOL-31 评分 该研究所纳入的 2 篇文献报道了发作频次,对研究结果进行异质性检验结果显示 ($P=0.50, I^2=0\%$),认为无明显异质性,故采用固定效应模型分析;Meta 分析结果显示,二者比较有统计学

意义 [MD 值为 4.87, 95%CI (3.83, 5.91), $Z=9.18, P<0.000\ 01$],提示疏肝法联合抗癫痫药物与单纯使用西医常规抗癫痫药物比较能显著提高患者的生活质量。见图 6。

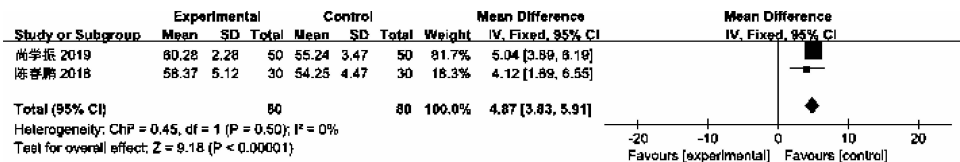


图 6 QOL-31 评分的 Meta 分析

2.3.5 不良反应发生率 该研究所纳入的 3 篇文献报道了不良反应,对研究结果进行异质性检验结果显示 ($P=0.05, I^2=67\%$),认为各研究之间异质性较大,但固定效应模型和随机效应模型结果无明显变化,则敏感性低,故采用随机效应模型分析;Meta 分析结果显

示,二者比较有统计学意义 [OR 值为 0.12, 95%CI (0.01, 1.24), $Z=1.78, P=0.07$],提示疏肝法联合抗癫痫药物与单纯使用西医常规抗癫痫药物比较能显著降低患者的不良反应。见图 7。

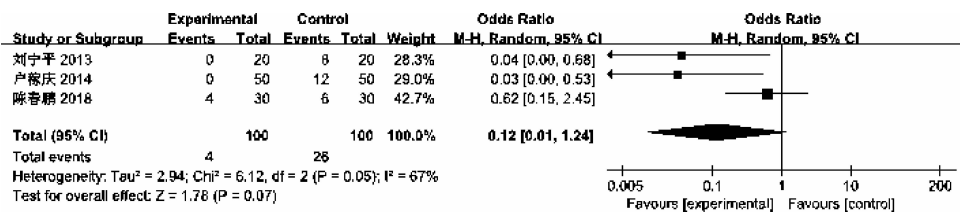


图 7 不良反应发生率的 Meta 分析

3 讨论

通过对纳入的 8 篇文献进行系统评价及 Meta 分析,研究的结果显示疏肝法联合抗癫痫药物与单纯使用西医常规抗癫痫药物比较能显著提高患者的总有效率、脑电图改善率、患者的生活质量,减少发作频次,降低患者的不良反应。因此疏肝法治疗癫痫的疗效极佳,为临床上治疗癫痫提供了有效的解决办法。但由于本文纳入研究的质量普遍不高,仅有 2 篇采用随机数字表法,其余文献均未说明随机序列的产生,未采用分配隐藏,未实施盲法,而且样本量较少,降低了此次结果的可信度。具体不足如下:①未正确使用随机方法,大多数文献仅提及“随机”,未描述随机分配的方法;②未采用安慰剂片或类似方法,也未进行隐蔽分组,影响结果的准确性;③未全面报道患者的

结局指标,大多文献结果单一;④未具体报道患者的不良反应,仅提及不良反应的个数;⑤未描述患者是否撤出及撤出理由;⑥该研究仅纳入中文文献。

《黄帝内经》病机十九条曰:“诸风掉眩,皆属于肝……诸暴强直,皆属于风”;《三因极一病证方论》中指出:“癫痫病,皆由惊动,使脏气不平,郁而生涎,闭塞诸经,厥而乃成”;《古今医鉴》中提出:“原其所由,或由七情之气郁结,或为六淫之邪所干,或因受大惊恐”;均提示癫痫的发作与肝脏关系密切,若情志失调,肝气逆乱,脏气不平,阴阳失衡则出现神志异常、强直抽搐、两目上视、口吐白沫等。使用疏肝法治疗癫痫,其中柴胡疏肝汤加减应用最为广泛,具体方药:柴胡、白芍、川芎、香附、陈皮、黄芩、半夏、当归、生地黄、浙贝母、生牡蛎、生龙骨、钩藤、生姜、大枣、甘草。方中

柴胡疏肝解郁,用以为君药,川芎、香附行气活血以止痛,以增柴胡解肝经郁滞、行气止痛之力;陈皮理气行滞;白芍养血柔肝止痛、平抑肝阳,药理研究显示其有效单体成分芍药苷具有抗惊厥、神经保护的作用^[19];黄芩清热燥湿,柴胡黄芩是和解少阳的经典药对,具有抗癫痫的作用;龙骨、牡蛎平肝熄风、镇惊安神,现代研究证明龙骨、牡蛎均含有碳酸钙、磷酸钙,以及铜、铁、锌、锰等有机物,具有抗痉挛、减轻骨骼的兴奋性、镇静催眠等药理作用^[20];浙贝母清热化痰,半夏燥湿化痰,钩藤息风止痉,三药合用共奏化痰止痉之效;西医认为难治性癫痫患者的发病机制可能是脑内的多药耐受基因(multidrug resistance protein,MDR)及其蛋白的高表达,实验研究表明浙贝母能够下调大鼠IE模型的MDR及其蛋白^[21];当归补血活血止痛、生地黄滋阴清热,合用具有补养肝血、柔肝的作用;生姜、大枣以调和脾胃;甘草调和诸药;此方共奏疏肝解郁、柔肝平肝、化痰止痉之效。谢炜等^[22]提出柴胡疏肝汤可以降低大鼠脑区兴奋性,阻断癫痫发作路径,从而治疗癫痫。因此应用疏肝法治疗癫痫证据可循,而且相比于西医抗癫痫药物,中医注重审证求因,辨证论治,从整体观念出发予以中药,且不良反应少,患者的依从性更高。

综上所述,疏肝法联合抗癫痫药物与单纯使用西医抗癫痫药物相比疗效更好,安全性更高;但由于纳入研究质量不高,研究结果尚需进一步证实。若需更有说服力的结果,则需严格按照CONSORT标准,进行大样本、多中心、高质量的临床研究。

参考文献:

- [1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2013:297-298.
- [2] 童婧怡,黎昌炫,刘永宏,等. 重复经颅磁刺激治疗癫痫疗效的系统评价及Meta分析[J]. 癫痫杂志,2019,5(5):338-350.
- [3] 玉倩,汪顺贵,李华霞,等. 疏肝论治癫痫的研究进展[J]. 广西医学,2019,41(12):1541-1544.
- [4] 朱梦龙,冯学功. 胡希恕和冯世纶教授六经辨治癫痫经验[J]. 中华中医药杂志,2016,31(7):2593-2595.
- [5] 陈晓薇. 试论癫痫发病与少阳枢机的关系[J]. 江苏中医药,2008(6):10-11.

- [6] 汪顺贵,玉倩,李华霞,等. 加味柴胡疏肝汤调控miRNA-204对癫痫小鼠海马自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(22):1-7.
- [7] 谢炜,梁一超,陈伟军,等. 柴胡黄芩配伍应用对小鼠急性癫痫模型的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2013,15(2):210-214.
- [8] 吴静,李云霞,郑丽娜,等. 柴胡疏肝汤中柴胡黄芪不同比例配伍对急性癫痫小鼠模型痫性发作潜伏期的影响[J]. 四川中医,2014,32(12):49-51.
- [9] 徐淑梅,郑开俊,何津岩,等. 柴胡对癫痫模型电活动的调制[J]. 中国应用生理学杂志,2002,18(3):87-89.
- [10] 刘燕,廖卫平,郭姣,等. 柴胡三种萃取物的抗惊厥作用研究比较[J]. 中医药学报,2002,30(6):21-22.
- [11] 张晓敏,简玉兰. 柴胡疏肝汤辅助治疗部分发作性癫痫41例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2018,34(1):12-14.
- [12] 耿玉娜. 柴胡疏肝汤治疗癫痫临床观察[J]. 亚太传统医药,2015,11(19):135-136.
- [13] 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[J]. 中医杂志,2016,57(19):1662-1665.
- [14] 尚学振. 浙贝母疏肝止痛方配合抗癫痫药物治疗难治性癫痫50例[J]. 中医研究,2019,32(11):31-34.
- [15] 高花荣. 涤痰疏肝汤治疗癫痫疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2011,30(6):12-13.
- [16] 刘宁平,罗胜. 柴胡疏肝汤添加治疗原发性癫痫40例疗效观察[J]. 医学信息,2013(11):618.
- [17] 陈春鹏,张晓敏,李静,等. 柴胡疏肝汤联合归脾汤加味治疗难治性癫痫肝郁脾虚证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(17):177-182.
- [18] 户稼庆. 涤痰疏肝汤治疗癫痫的临床研究[J]. 中医临床研究,2014,6(25):102-103.
- [19] 孙蓉,栾永福,李晓宇,等. 芍药苷抗神经元损伤药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2012,36(5):454-456.
- [20] 海英. 田维柱教授用龙骨牡蛎治疗神经内科疾病经验[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(10):834.
- [21] 何乾超,苏晗,黄德庆,等. 柴胡疏肝汤加味对难治性癫痫的影响及疗效相关因素研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(12):2581-2583.
- [22] 谢炜,于云红,赵云燕. 柴胡疏肝汤对戊四氮慢性点燃大鼠不同脑区兴奋性的影响[J]. 中国中药杂志,2010,35(12):1619-1622.