

临床报道

# 青阳参治疗癫痫大发作

## ——附动物实验观察

匡培根\* 吴义新\* 孟繁瑾\* 匡培梓\*\* 邵道生\*\* 木全章\*\*\*

癫痫患者约占总人口的3~6%，虽然近代在抗惊厥药物的研究方面获得很大进展<sup>(1)</sup>，但仍约有20~30%的患者难以用现有的药物控制。因此，我们试图从中草药中寻找新的药物，以求获得满意的疗效。

### 临床资料

#### 一、观察对象

本组癫痫大发作患者32例，均系经常用的抗惊厥药物足量治疗而不能满意控制，并在治疗前1个月内至少有大发作4次以上者。其中每周发作3~4次者8例，天天发作者3例，平均发作次数为4.1次/周。

32例中男性16例，女性16例。年龄最小6岁，最大55岁，其中在10岁以内2例，11~20岁16例，21~30岁6例，31岁以上8例，平均为26.5岁。病程最短2月，最长41年，其中在5年以内7例，6~10年7例，11~20年9例，21年以上9例，平均为12年。本组病例有神经系统阳性体征者4例（为脑炎后遗症），有智力障碍者9例，有精神异常者1例。在接受青阳参治疗前，服用抗惊厥药（苯妥英钠、鲁米那、抗痫宁、安定、扑痫酮等）3种者16例，2种者14例，1种者2例。

#### 二、用药方法

在服用原先治疗的抗惊厥药的基础上加用青阳参。14岁以内10克/日，14岁以上20克/日，放适量糖，水煎，分2次连渣服用。连服2日停1日。若治疗1周后仍未出现效应时，剂量可酌增至20~30克/日，服法同上。

#### 三、疗效观察

1. 观察方法：患者每日登记发作次数，每周来门诊1次，由专人负责观察，询问发作情况，登记发作次数并调整剂量。每月小结1次。10例在治疗前后作脑电图2~3次。

2. 疗效标准：比较治疗前1个月及治疗后的最后1个月的发作次数进行评定。(1) 显效<sub>I</sub>：发作基本控制；(2) 显效<sub>II</sub>：发作次数减少80%以上；(3) 有效：发作次数减少50~80%；(4) 无效：发作次数减少50%以下，或无变化；(5) 加重：发作次数比治疗前增加。

3. 治疗效果和疗效分析：本组病例治疗时间最短2个月，最长9个月，平均为3.7个月。一般在加用青阳参后2~6日开始出现效应。在治疗后的第1个月末统计：显效<sub>I</sub>10例，显效<sub>II</sub>11例，有效7例，无效4例，无加重者。在疗程的最后1个月统计：显效<sub>I</sub>9例，显效<sub>II</sub>12例，有效8例，无效3例，无加重者；有效以上者29例，总有效率为90.6%。

3例无效者中，男性2例，女性1例；年龄分别为15、16、17岁；病程分别为4、12、14年，治疗前3个月分别发作12、4、15次。3例中2例有神经系统阳性体征伴智力衰退（脑炎后遗症），1例有黄色肝萎缩史。

本组29例有效以上的患者，在加用青阳参治疗过程中，有4例逐渐停用了原来服用之抗惊厥药物，其中女性3例，男性1例；年龄

\* 中国人民解放军总医院

\*\* 中国科学院心理研究所

\*\*\* 中国科学院云南植物研究所植化室

分别为14、14、54、35岁；病程为2个月、9年、40年、15年；发作频度为4、8、7、10次/月；其疗效分别为显效<sub>I</sub>、显效<sub>II</sub>、显效<sub>I</sub>、显效<sub>II</sub>。还有3例在加用青阳参后，原来服用之抗惊厥药物每日减少1次；这3例均为女性；年龄分别为10、17、14岁；病程为7、16、11年；发作频度为15、6、6次/月；其疗效分别为显效<sub>II</sub>、显效<sub>I</sub>、显效<sub>II</sub>。上述7例无一例伴阳性神经系统体征或智力减退或精神异常。

在达有效水平以上的29例患者中，仅2例有神经系统阳性体征及智力减退，且此2例仅达有效水平。这2例患者之性别为男、女各1例；年龄分别为18、19岁；病程分别为17、14年；发作频度分别为8、60次/月。

4. 脑电图检查结果：在治疗前后作过2~3次脑电图者10例。治疗前的基本节律以枕区 $\alpha$ 波占优势者8例，以慢波( $\theta$ 波为主兼有散在的额区为主的 $\delta$ 波)占优势者2例。均有局限性异常以额或额一颞为主，其中2例兼有弥漫性慢波以额为主，其指数分别高达70%及80%。有自发放电者3例，其中有2例兼有诱发放电；单有诱发放电者2例；无自发及诱发放电者5例。治疗后最后一次脑电图：基本节律以枕区 $\alpha$ 波占优势者9例，慢波占优势者1例。10例仍均有局灶性异常，但其电压、频率及/或指数有变化。由高幅慢波变为中幅者2例，电压增高(由平均100微伏增高至150微伏)者1例；其频率增快(系指慢波之频率增快，其增快范围0.5~2次/秒)者5例，减慢者2例。 $\theta$ 指数降低者9例，其中降低达50%以上者6例；增高者1例(由9%加高至30%)。有自发性病理性发放伴诱发性放电3例中有2例在治疗后明显进步(不论自发或诱发性放电均减少达50%以上)。

#### 四、毒性观察

23例患者在加服青阳参前、中及后均经过2~3次血、尿常规及肝功能检查。结果表明，对末梢血红蛋白、红细胞、白细胞及分类未见明显影响。服药后未发现蛋白尿、血尿、管型尿。服药前3例肝功能不正常，其中2例于服

用青阳参1个月后恢复正常；另1例GPT波动于400~500单位之间，服用青阳参3个月后转为正常；其他20例肝功能正常者，服青阳参后无明显改变。未出现嗜睡、倦怠、无力等副作用，治疗前原有精神萎靡、头晕、头痛不适的部分患者，治疗后症状减轻甚至消失。

## 动物实验

### 一、实验方法与材料<sup>(2,3)</sup>

选用已形成慢性实验性癫痫的大白鼠6只，雄性，体重340~430克。慢性癫痫模型系采用Goddard的“点燃效应法”造成，即通过一侧埋藏于脑的电极，每日给予引起后放的阈值电刺激1次，反复进行。由于效应的累加作用，形成了局灶性癫痫灶。在一旦形成后，原先不引起明显反应的刺激，却在每次刺激后均能引起全身性惊厥发作。

滇产青阳参粗提物系中国科学院云南植物研究所植化室供给，实验用药以5%的吐温水溶液配制。以0.5%苯巴比妥作为对照。青阳参及苯巴比妥之给药方法均系腹腔注射。每次给药实验前均以“点燃效应”连续稳定地出现3~5日作为自身对照参数。给青阳参24小时后及给苯巴比妥1小时后，开始连续观察，直至药效消失3日为止。以上药物实验均在同体动物身上进行。

### 二、实验结果

“点燃效应”表现为短暂的抽搐前时相、抽搐时相(四肢呈阵挛性抽搐)以及抽搐后时相等三个时相。根据药物对“点燃效应”三个时相的控制程度，将药效分为显效<sub>I</sub>(“点燃效应”完全被控制)，显效<sub>II</sub>(抑制了阵挛性抽搐)，有效(“点燃效应”减弱)以及无效四类。青阳参抗“点燃效应”的强度及作用持续时间详见表1及表2。

由表1、2可见，青阳参在小于LD<sub>50</sub>(45

表1 青阳参抗“点燃效应”的效果

药物和剂量 (毫克/公斤×天)	动物数	显效 <sub>I</sub>	显效 <sub>II</sub>	有效	无效
青阳参(20×1)	5	1	1	1	2
青阳参(15×2)	6	0	5	0	1
青阳参(15×3)	6	4	1	0	1
苯巴比妥(20×1)	5	3	1	0	1

表 2 青阳参抗“点燃效应”的持续时间

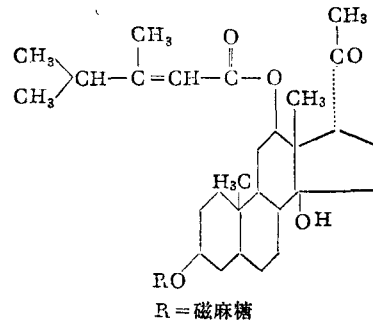
药 物 (毫克/公斤 × 天数)	动 物 数*	给药后各天出现抗惊厥效应的动物数															
		当 天	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
青阳参 (20×1)	5(3)	3	2	3	2	2	1										
青阳参 (15×2)	6(5)	4	5	2	2	3	1	1	1								
青阳参 (15×3)	6(5)	2		1	1	3	2	4	3	1	2	3	4	2	3	1	
苯巴比妥 (20×1)	5(4)	4	2														

\* 括弧内数字为抗惊厥效应动物数

毫克/公斤)的剂量时,具有明显的抗“点燃效应”的作用,而且随剂量的增加而作用增强,持续时间延长。但青阳参三种不同剂量的抗惊厥效应均在给药后次日起出现。而当青阳参之剂量为15毫克/公斤连续注射3日的情况下,出现了双相效应。即在给药的最初几日,仅少数鼠的“点燃效应”被抑制;大多数鼠的“点燃效应”非但没有被抑制,相反有所加强,表现为抽搐时间延长,抽搐程度加剧,在给药后之第5日,始有较多的鼠出现抗惊厥效应,且在给药后15日内其抗惊厥效应时现时隐,很不稳定。而15毫克/公斤的剂量连续注射2日,其抗惊厥作用比较稳定,在注射后第2日即达最高峰,继之逐渐减弱而消失,其抗“点燃效应”的强度不如苯巴比妥,但是其作用时间却比苯巴比妥为持久。

### 讨 论

青阳参 *Cynanchum otophyllum* Schneid. 系萝藦科 (Asclepiadaceae) 植物<sup>(4)</sup>, 又名青羊参、青洋参、地藕、小白敛, 昆明民间称之闹狗药、牛尾参。药用其根, 性温、味甘辛, 有解毒、镇痉、祛风、除湿的作用, 治风湿骨痛、癫痫、毒蛇咬伤、狂犬咬伤<sup>(5,6)</sup>。本文所用的滇产青阳参, 经我们初步分离鉴定与动物实验的结果表明<sup>(7)</sup>, 其抗惊厥作用之有效成分为甾体酯甙, 其中主要的一个为青阳参甙, 由青阳参甙元 (Gynanchagenin) 和磁麻糖 (Gymarose) 组成。其结构式如下:



从抗实验性癫痫模型的“点燃效应”来看, 青阳参出现效应时间较苯巴比妥为迟, 其作用强度不如苯巴比妥, 但药效持续时间则较长。临床观察到, 曾经多种抗惊厥药物长期治疗而未获满意控制的癫痫大发作患者, 在加用青阳参后多数患者获得较满意而稳定的疗效。在加用青阳参2~9个月后, 癫痫发作次数减少80%以上者达65.63% (21/32), 部分患者在治疗过程中, 还逐渐撤停或减少了原先服用的抗惊厥药物。10例治疗前后脑电图的变化, 不论是局灶性异常或弥散性异常, 部分患者之电压、频率及/或指数或病理性发放, 随病情好转而好转。以上动物实验及临床观察均表明青阳参确具有抗惊厥作用。

从本组病例的分析中可以看出, 青阳参的抗惊厥效应与性别、年龄、发作次数等因素的关系不密切, 而与患者有无脑部器质性障碍有关。在本组有阳性神经系统体征的4例中, 2例在用本品治疗后2个月因无效而中止治疗, 另2例也仅达到有效水平。这点与其他抗惊厥药物治疗的情况相类似。

关于青阳参之毒性反应, 据记载对人有小毒<sup>(5)</sup>, 对带有圆爪的动物及家禽均有剧毒, 误食可致死<sup>(5,6)</sup>。在滇西民间称青阳参为“老虎脱腰药”, 用其根来捕捉野兽、毒杀虎豹。在毒性实验中发现<sup>(7,8)</sup>动物除有流涎、呕吐、排便等中毒症状外, 不论是大白鼠或小白鼠均相继出现下列症状: 首先表现为后肢紧张, 继之摇头、身体左右摇晃、腹部贴地扒游、翻滚、四肢僵直、阵发性全身抽搐, 重者死亡。其致死量大白鼠为60毫克/公斤以上, 小白鼠为200毫克/公斤以上<sup>(8)</sup>。在狗与猴的毒性实验中也

出现相类似的中毒症状<sup>(7)</sup>。本药的非中毒剂量之致痉作用,可在大白鼠的皮层电图上表现出来,即在节律同步的背景上出现癫痫样波。动物毒性实验中还发现青阳参有明显的蓄积作用,甚至剂量仅6毫克/公斤时,多次注射也可引起大白鼠死亡<sup>(8)</sup>。本文动物实验也证明青阳参的抗“点燃效应”具有明显的蓄积作用,表现为若连续给药3日,大多数鼠出现双相现象。我们在云南丽江调查到食青阳参引起中毒的病例,我们在用以治疗精神病时也曾发现该药有毒性作用及明显蓄积作用。因之虽民间传说青阳参对人无毒,但为了避免药物中毒,尤其是蓄积作用,我们在临床上采取间断给药方法(服2日停1日)。在采用此法后,尚未发现癫痫大发作加重及/或次数增多者;也未发现犹如在本文动物实验中所见到的双相现象以及其他毒性症状。这说明本文所采用的剂量与用法,不仅有效,而且是安全的。

总之,虽在动物实验中,青阳参之抗“点燃效应”不如苯巴比妥强及迅速,在临床观察中其疗效的出现也较迟,但由于它具有作用持久、无镇静作用、副作用少、与其他常用抗惊厥药物联用无明显不良反应等特点,加之它具有滋补强壮之效,因之对于顽固性癫痫大发作,本药不失为一个有前途的、新的抗惊厥药物,值得试用,并作进一步的研究。

### 参 考 文 献

- (1) 匡培根: 常用抗惊厥药物研究的近代进展, 待发表。
- (2) 佐藤光源: 新しい実験でかんモデルとしての“Kindling” Preparation: 展望。脳と神経 27(3):257, 1975。
- (3) 匡培梓等: 实验性癫痫模型“点燃效应”之初探, 北京医学 (1):41, 1979。
- (4) 中国科学院中国植物志编辑委员会: 中国植物志, 第一版, 63卷 377 页, 科学出版社, 1977。
- (5) 全国中草药汇编编写组: 全国中草药汇编 (上册), 第一版, 480 页, 人民卫生出版社, 北京, 1975。
- (6) 昆明部队后勤部卫生部: 云南中草药选, 内部资料, 1970。
- (7) 中国科学院云南植物研究所植化室: 滇产青阳参的研究, 内部资料, 1978。
- (8) 匡培梓等: 青阳参粗提物毒性实验报告, 内部资料, 1976。

### ABSTRACT

32 cases of grand mal seizure were pla-

ced under clinical observation. In spite of adequate treatment with antiepileptic drugs, the occurrence of seizures is at least 4 times in the previous month in each case. 32 cases were treated then, in addition to the original medication with Qingyangsen (Root of *Gynanchum otophyllum* Schneid.). After a course treatment of 2-9 months, seizures were fundamentally controlled in 9 cases. The reduction of seizure frequency in 20 cases had been more than 50%, while that in the other 3 cases, it had been less than 50%. None became worse. No side effect were observed during the course of treatment. Discussion on the dosage, route of administration and factors influencing the efficacy were given.

The anticonvulsant activity of Qingyangsen were examined by the “kindling” test in kindled rat models, comparing with the efficacy of phenobarbital. It was revealed that Qingyangsen had anticonvulsant effect on experimental models of epilepsy.

**名词解释** 点燃效应 (Kindling effect), 1969 年 Goddard 发现, 大白鼠等动物脑的某一部位 (如杏仁核、海马回等) 安放电极, 进行短暂的弱电刺激, 间隔 1~7 日重复一次, 经几十次刺激后, 一次短暂的弱电刺激即能引起一次阵挛性痉挛。在动物身上观察到的这种效应称为点燃效应。大白鼠“点燃效应”的发作全过程大致可分为三个时相。首先为抽搐前时相, 可见动物自行为停止, 约 2~3 秒; 紧接着大鼠出现后肢站立, 前肢阵挛, 咀嚼, 流涎, 头后伸, 约 10 秒钟跌倒于地, 四肢阵挛性抽搐, 翻滚, 大约持续 30 秒至 1 分钟, 为抽搐发作时相; 抽搐停止后动物处于不动、木僵状态, 对外界刺激反应迟钝, 继之, 有的鼠呈过敏反应, 经 4、5 分钟后恢复常态, 为抽搐后时相。这种实验性癫痫模型, 与人类癫痫发作相似, 具有病灶确定, 病理反应呈渐进性, 并且点燃效应稳定且持久 (可保持 8 个月而未见消失), 因此可作为筛选抗癫痫药物的实验模型。