

儿童惊厥性癫痫持续状态的研究进展

王莉^{1,2,3,4,5}, 曹洁^{1,2,3,4,5*}

¹重庆医科大学附属儿童医院全科, 重庆

²儿科学重庆市重点实验室, 重庆

³儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

⁴国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

⁵儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆

收稿日期: 2023年3月19日; 录用日期: 2023年4月14日; 发布日期: 2023年4月21日

摘要

惊厥性癫痫持续状态是常见儿童神经系统急危重症之一, 长时间惊厥发作引起脑损伤, 甚至危及生命, 具有较高的致死率和致残率。因此, 快速止惊、积极寻找病因、改善预后至关重要。本文对儿童惊厥性癫痫持续状态病因、治疗及预后相关因素进行综述, 有助于临床实践中快速终止惊厥发作并综合治疗, 改善预后。

关键词

惊厥性癫痫持续状态, 治疗, 预后

Progress in the Research of Convulsive Status Epilepticus in Children

Li Wang^{1,2,3,4,5}, Jie Cao^{1,2,3,4,5*}

¹Department of General Practice, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

³Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

⁴National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

⁵China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing

Received: Mar. 19th, 2023; accepted: Apr. 14th, 2023; published: Apr. 21st, 2023

*通讯作者。

Abstract

Convulsive status epilepticus is one of the common neurological emergencies in children. Prolonged convulsive seizures cause brain damage, even life-threatening, and have a high mortality and disability rate. It is very important to terminate the seizure quickly, actively search for the cause, and improve the prognosis. This article reviews the etiology, treatment and prognostic factors, which is helpful to quickly stop convulsion and comprehensive treatment in clinical practice and improve the outcomes.

Keywords

Convulsive Status Epilepticus, Treatment, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是一种神经系统急危重症,与严重的后遗症或死亡相关[1]。SE患儿若未得到及时有效的治疗,可导致智力和记忆障碍等,造成脑的持久性损害,严重时甚至危及患儿生命[2]。根据SE有无骨骼肌成分参与,可分为惊厥性癫痫持续状态(convulsive status epilepticus, CSE)和非惊厥性癫痫持续状态(non-convulsive status epilepticus, NCSE)。临床上CSE较常见,可表现为全面性、局灶性,全面性惊厥性癫痫持续状态(Generalized convulsive status epilepticus, GCSE)是CSE最严重的形式[3]。相关研究指出,CSE患儿年病死率约为4%,且好发于15岁以下儿童,而病情持续发展导致难治性惊厥的病死率高达50%[4]。研究表明发病年龄、潜在病因及惊厥发作时间影响CSE预后[5],朱海霞[6]等、陈飞燕[7]等认为年龄 ≤ 2 岁、惊厥持续时间 ≥ 60 min是预后不良的独立危险因素,Kravljanac [8]等认为导致死亡的独立危险因素为进展性脑病,因此快速止惊及明确潜在病因对改善预后至关重要。本文对CSE病因、治疗及预后进行综述,有助于临床医生快速识别CSE,积极止惊及寻找潜在病因,针对性治疗改善预后。

2. CSE 定义

CSE的传统定义为:一次癫痫发作持续30 min以上或连续多次发作,发作间歇期意识不能完全恢复[9]。2015年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)提出SE新定义,即癫痫持续状态是由于癫痫发作自行终止机制失败或由于异常持续发作的机制启动所致(时间点T1),可以导致长期不良后果(时间点T2),如神经元死亡、神经网络异常、血脑屏障破坏[10][11]。新定义强调两个重要时间点,惊厥不能自行终止的时间t1,可能引起长期脑损伤的时间t2。由于发作类型的不同,规定的癫痫持续状态的t1、t2时间点有所不同,如:对于强直-阵挛发作,t1点为5 min,t2点为30 min;对于部分复杂性发作,t1、t2则分别为10 min和60 min[12]。为了突出早期治疗及各阶段药物治疗的反应性,根据SE病情进展,2017年ILAE将SE分为4个阶段:即将发生的SE(impending SE, ISE; 5~10 min)、确定的SE(Established SE, ESE; 10~30 min)、难治性SE(Refractory SE, RSE; 30~60 min)、超级难治性SE(Su-

per-efractory SE, SRSE; >24 h)。RSE 是经过足量合理的一线、二线药物治疗后惊厥无缓解, 持续时间大于 60 min, 需要进一步麻醉治疗; SRSE 指经过麻醉药物治疗 24 h 后惊厥发作无缓解或在麻醉药物撤退过程中复发者[13]。

3. CSE 病因

根据 1989 年 ILAE 儿童 CSE 病因分类, CSE 病因可分为热性惊厥(febrile seizure, FS)、急性症状性、远期症状性、进行性、特发性/遗传性、未知病因[14]; 根据癫痫新分类方法, CSE 病因可分为结构性/代谢性、遗传性、原因不明及 FS [15]; 2015 年 ILAE 提出 CSE 病因新分类, 可分为症状性病因/已知病因(急性症状性、远期症状性、进行性)、电临床综合征及未知病因[10]。儿童 CSE 病因与年龄段相关, 最常见的病因为 FS, 其次为急性症状性、远期症状性或癫痫相关性, 年长儿中隐源性和急性症状性病因较常见。CSE 急性症状性常见的病因包括 CNS 感染(脑膜炎、脑炎)、急性缺氧脑损伤、代谢紊乱(低血糖、低钠、低钙、低镁)、毒物或药物急性中毒、颅脑外伤、脑血管病等; 远期症状性常见病因包括脑发育异常、既往有 CNS 感染、颅脑外伤、脑血管病等[8]。

4. CSE 治疗

国外研究指出, CSE 持续发作时间越长, 对机体多个器官功能的损伤越大, 且症状持续时间每增加 1h, 多器官功能损伤的危险性升高约 15 倍[16]。在非人类灵长类动物研究中, 长时间的惊厥发作会导致大脑皮层、小脑和海马体出现损伤, 其模式类似于循环停止、全身性低血压或低血糖[17]。因此, CSE 的治疗非常重要。CSE 治疗原则[10] [18] [19]: 1) 维持生命体征稳定, 确保脑部供氧充足, 防治并发症; 2) 尽快控制临床发作及脑细胞放电; 3) 积极寻找病因及诱因(如低钠、低血糖、低钙、发热、感染、睡眠缺失、闪光刺激)等, 对因治疗, 防止诱因, 避免复发。维持生命体征一般治疗包括保持呼吸道通畅、维持循环稳定, 监测呼吸、脉搏、血压、血氧饱和度等维持生命体征稳定、维持血糖稳定, 必要时转入重症监护室进行气管插管治疗。现将 CSE 治疗方法归结如下:

4.1. 一线治疗

目前国内外将苯二氮卓类作为首选药物, 主要通过结合 γ -氨基丁酸(GABA)受体, 增强其神经抑制作用, 从而达到止惊作用[20]。一线治疗主要包括劳拉西泮、地西泮、咪达唑仑。院内治疗有静脉通道时, 国外推荐使用劳拉西泮 0.1 mg/kg, 最大剂量 4 mg; 目前国内缺乏劳拉西泮, 常规推荐使用地西泮 0.3~0.5 mg/kg, 最大不超过 10 mg, 也可直肠灌注(0.2 mg/kg, 最大 20 mg)。院内治疗无法建立静脉通道时可以进行肌肉注射咪达唑仑。研究显示肌肉注射咪达唑仑具有安全、可靠及简便等特点, 剂量为 0.2~0.3 mg/kg, 最大剂量 10 mg。此外, 10%水合氯醛(0.5 mL/kg 或 50 mg/kg)生理盐水稀释至 3%灌肠具有较好的止惊效果, 国内应用广泛。苯二氮卓类一次用药治疗无效者, 可间隔 5~10 min 重复第二次给药, 由于第二次使用的止惊率只有 16.7%, 因此原则上不提倡第三次给药[21]。呼吸抑制是与儿童抗惊厥药物治疗相关的最常见的临床意义上的治疗性不良事件, 咪达唑仑、劳拉西泮和地西泮在儿童中通过任何途径给药, 在呼吸抑制率方面可能不存在实质性差异[20], 出现呼吸抑制应尽快气管插管[22]。

4.2. 二线治疗

对两种苯二氮卓类药物治疗无效的 CSE 患儿应进行二线药物治疗。二线治疗药物主要包括苯妥英钠、磷苯妥英、苯巴比妥、丙戊酸钠、左乙拉西坦。目前尚无报道临床二线最佳药物, 临床选择药物主要依赖药物副反应及经验性[23]。苯妥英钠主要通过抑制兴奋性突触 Na^+ 离子通道发挥作用, 首剂 20 mg/kg, 输注速度不超过 1 mg/(kg·min) [13]; 磷苯妥英钠是苯妥英钠前体物, 副作用较苯妥英小, 负荷剂量 15~20

mg/kg, 输注速度不超过 3 mg/(kg·min) [18]。苯巴比妥负荷剂量 20 mg/kg, 输注速度 1.5 mg/(kg·h) [18]。丙戊酸钠通过调节钠、钙离子通道的开放和促进 GABA 合成而发挥抗惊厥作用, 负荷剂量 15~30 mg/kg, 维持速度 3~6 mg/(kg·min)。左乙拉西坦 30~60 mg/kg 静脉输注, 时间大于 10 min [6] [13]。

4.3. 三线药物

适用于前两种药物治疗无效的 CSE, 主要针对 RSE、SRSE 治疗, 此类药物为麻醉类药物, 由于风险大, 需在重症监护室进行。目前应用于临床的三线药物包括咪达唑仑、戊巴比妥、异丙酚。咪达唑仑负荷量 0.1~0.3 mg/kg, 推注速度 4 mg/min, 连续性静脉输注, 速度 0.05~0.4 mg/(kg·h) 维持 [13]。咪达唑仑的高效性、快速控制发作及相对良好的血流动力学特点支持其作为治疗 RSE 的初始药物 [24]。戊巴比妥初始剂量 5~25 mg/kg (如需要可以再重复 5~10 mg/kg), 后 0.5~5 mg/(kg·h) 维持以控制发作。一项随机研究显示, 巴比妥类需要更长久的机械辅助通气时间 [25]。丙泊酚推荐用法是 2.5~3 mg/kg, 静脉注射。大剂量应用异丙酚会引起异丙酚输注综合征, 主要表现为心功能衰竭、肾功能衰竭、横纹肌溶解、代谢性酸中毒、高脂血症, 严重者可导致死亡, 故异丙酚不能作为治疗小儿难治性 CSE 的常规药物 [13]。

4.4. 非抗癫痫治疗

抗癫痫药物 (anti-seizure drug, ASD) 是治疗 CSE 的主要方法, 随着 ASD 耐药性的增加, 新的疗法不断出现, 主要包括免疫调节治疗、生酮饮食、亚低温治疗、外科手术治疗、迷走神经电刺激术、电休克治疗等。

4.4.1. 免疫调节疗法

免疫治疗主要包括激素、免疫球蛋白、血浆置换疗法, 临床常常被用于自身免疫性/炎症性病因的 RSE 患者或在隐性的新发 RSE 患者 [26], 但疗效不确切。

4.4.2. 生酮饮食疗法

生酮饮食是高脂肪、低碳水化合物、适宜蛋白质的饮食疗法 [27], 初始用于对 ASD 治疗无效的难治性癫痫, 后来被应用于 RSE/SRSE, 目前有少量报道, 但起效慢、个体差异的存在、生酮饮食口感差、依从性差等问题一直是生酮饮食治疗的弊端, 需不断改进治疗方案, 以提高患者治疗依从性和耐受性 [19]。

4.4.3. 亚低温疗法

亚低温治疗初始用于脑外伤、脑出血患者, 温度设定于 32°C~35°C, 它通过降低脑氧代谢率、改善脑水肿、减少兴奋性氨基酸的释放和氧自由基的生成发挥神经保护和抗癫痫作用, 由此被应用于 RSE/SRSE 患者, 需要在脑电图监测下进行 [28]。

4.4.4. 其他治疗

对耐药性的 SRSE 可考虑外科手术切除致痫灶以挽救患者生命。常见可手术的疾病包括 Rasmussen 脑炎、下丘脑错构瘤、局灶性皮质发育不良、脑海绵状血管畸形等。迷走神经电刺激术和电休克治疗也可用于治疗耐药性 SRSE, 但目前有效性缺乏可靠的循证医学依据证实 [23]。

5. CSE 预后

近年来国内外大多对癫痫持续状态进行统一研究, 对预后的判定除死亡外暂无统一的标准, 研究对象选择和随访时间也有差异, 多数认为病因、年龄、惊厥持续时间与预后相关, 目前对影响 CSE 预后的因素没有统一定论。Reddy [29] 等对南非 PICU 中的 76 例 CSE 患儿随访了 2~15 月, 认为导致 CSE 患儿预后不良的独立危险因素为机械通气时间 > 3 d, 神经影像学异常, 需要使用 3 种或以上药物控制惊厥;

Maegaki [30]等对日本 201 例 SE 患儿随访了 1 个月, 认为年龄小于 2 岁、难治性惊厥性癫痫持续状态、血糖水平异常、AST 和 CRP 水平升高是预后不良的危险因素, 血糖水平异常、AST 和 CRP 水平升高可能与病因相关; Shah [31]等对加拿大 189 例 SE 患儿在住院期间的预后进行了评估, 认为肾功能衰竭、脑水肿、运输过程中呼吸暂停、难治性癫痫发作和反复癫痫发作为预后不良的危险因素; Soni [32]等对印度 105 名 SE 患儿进行了 3~6 个月的随访, 认为导致预后不良的危险因素为中枢神经系统感染, 入院时低格拉斯哥昏迷评分, 神经影像学异常, 脑电图异常; Kravljanc [8]等对塞尔维亚 236 名 SE 患儿进行了 30 天的随访, 认为导致死亡的危险因素为病因(进展性脑病); Specchio [33]等对意大利 173 名患儿进行了 5 年的随访, 认为导致后遗症的危险因素为年龄和惊厥时间长; 王天琦 [34]等对我国 4255 名 SE 患儿住院期间的预后进行了评估, 认为超难治性癫痫持续状态是住院期间死亡和短期神经功能障碍的危险因素。

6. 总结

CSE 是神经系统急危重症, 有较高的致残率和致死率, 需要积极治疗。在惊厥持续状态起病 5~10 分钟内, 应立即给予强有力的止惊治疗、综合治疗, 必要时转入重症监护病房治疗。在治疗的同时筛查病因, 根据病因及预后相关因素针对性治疗。

参考文献

- [1] Lv, R.-J., Wang, Q., Tao, C., Fei, Z. and Shao, X.-Q. (2017) Status Epilepticus-Related Etiology, Incidence and Mortality: A Meta-Analysis. *Epilepsy Research*, **136**, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.07.006>
- [2] Martinos, M., Pujar, S., O'reilly, H., de Haan, M., Neville, B., Scott, R. and Chin, R. (2019) Intelligence and Memory Outcomes within 10 Years of Childhood Convulsive Status Epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, **95**, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.039>
- [3] Saz, E.-U., Karapinar, B., Ozcetin, M., et al. (2011) Convulsive Status Epilepticus in Children: Etiology, Treatment Protocol and Outcome. *Seizure*, **20**, 115-118. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.034>
- [4] 李琼, 葛娜, 张菲菲, 张旭. 咪达唑仑联合苯巴比妥、地西洋治疗小儿惊厥性癫痫持续状态的临床研究[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(9): 31-34.
- [5] 詹玉, 胡越. 儿童惊厥持续状态预后不良相关因素的预后研究质量分析[J]. 癫痫杂志, 2021, 7(2): 112-121.
- [6] 朱海霞, 李小晶, 王秀英. 儿童惊厥性癫痫持续状态的病因及其预后的影响因素[J]. 广西医学, 2017, 39(8): 1160-1163.
- [7] 陈飞燕, 高玉婷, 陈友海. 惊厥性癫痫持续状态的临床特征及预后影响因素分析[J]. 海南医学, 2020, 31(5): 597-599.
- [8] Kravljanc, R., Jovic, N., Tadic, B., Kravljanc, D. and Pekmezovic, T. (2018) New-Onset Seizure Presenting as Status Epilepticus: Etiology and Clinical Characteristics in a Cohort of 236 Children. *Seizure*, **63**, 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.011>
- [9] International League against Epilepsy Commission on Epidemiology and Prognosis (1993) Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*, **34**, 592-596.
- [10] Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., et al. (2015) A Definition and Classification of Status Epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, **56**, 1515-1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- [11] Bilgi, A., et al. (2018) Psychiatric Symptoms and Health-Related Quality of Life in Children with Epilepsy and Their Mothers. *Epilepsy & Behavior*, **80**, 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.031>
- [12] Ng, Y.-T. and Maganti, R. (2013) Status Epilepticus in Childhood. *Journal of Paediatrics & Child Health*, **49**, 432-437. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02559.x>
- [13] Trinka, E. and Klviinen, R. (2017) 25 Years of Advances in the Definition, Classification and Treatment of Status Epilepticus. *Seizure*, **44**, 65. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.001>
- [14] 束晓梅. 儿童癫痫持续状态的病因学[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(12): 886-888.
- [15] Freilich, E.-R., Schreiber, J.-M., Zelleke, T. and Gaillard, W.-D. (2014) Pediatric Status Epilepticus: Identification and Evaluation. *Current Opinion in Pediatrics*, **26**, 655-661. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000152>
- [16] Gavrilov-Yusim, N., Hoshen, M., Singer, S.-R., Neumann, L. and Balicer, R.-D. (2014) The Weight of MMRV-Related

- Febrile Convulsions among Other Clinical Factors Contributing to Febrile Convulsions in Children. *Vaccine*, **32**, 4954-4959. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.024>
- [17] Sánchez-Fernández, I., Goodkin, H.P. and Scott, R.C. (2019) Pathophysiology of Convulsive Status Epilepticus. *Seizure*, **68**, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.002>
- [18] Sasidaran, K., Singhi, S. and Singhi, P. (2012) Management of Acute Seizure and Status Epilepticus in Pediatric Emergency. *Indian Journal of Pediatrics*, **79**, 510-517. <https://doi.org/10.1007/s12098-011-0604-9>
- [19] 赵骋. 儿童癫痫持续状态的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(8): 527-530.
- [20] Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., et al. (2016) Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, **16**, 48-61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
- [21] 姜玉武. 儿童惊厥性癫痫持续状态——难题与决策[J]. 医学与哲学, 2010, 31(16): 5-9.
- [22] Abend, N.S. and Loddenkemper, T. (2014) Management of Pediatric Status Epilepticus. *Current Treatment Options in Neurology*, **16**, 301. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0301-x>
- [23] 杨会阳, 束晓梅. 儿童惊厥性癫痫持续状态的病因及治疗进展[J]. 海南医学, 2019, 30(7): 921-924.
- [24] 贾鑫磊, 钱素云. 麻醉剂在难治性癫痫持续状态的应用[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(11): 727-730, 735.
- [25] Tripathi, M., Vibha, D., Choudhary, N., et al. (2010) Management of Refractory Status Epilepticus at a Tertiary Care Centre in a Developing Country. *Seizure*, **19**, 109-111. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.11.007>
- [26] Ferlisi, M., et al. (2012) The Outcome of Therapies in Refractory and Super-Refractory Convulsive Status Epilepticus and Recommendations for Therapy. *Brain: A Journal of Neurology*, **135**, 2314-2328.
- [27] Caraballo, R.-H., Flesler, S., Armeno, M., et al. (2014) Ketogenic Diet in Pediatric Patients with Refractory Focal Status Epilepticus. *Epilepsy Research*, **108**, 1912-1916. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.033>
- [28] Legriel, S., Lemiale, V., Schenck, M., et al. (2016) Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *New England Journal of Medicine*, **375**, 2457-2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608193>
- [29] Reddy, Y., Balakrishna, Y. and Mubaiwa, L. (2017) Convulsive Status Epilepticus in a Quaternary Hospital Paediatric Intensive Care Unit (PICU) in South Africa: An 8 Year Review. *Seizure*, **51**, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.07.016>
- [30] Maegaki, Y., et al. (2015) Early Predictors of Status Epilepticus-Associated Mortality and Morbidity in Children. *Brain & Development*, **37**, 478-486. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.08.004>
- [31] Shah, S., Shah, N., Johnson, R., et al. (2016) Single Center Outcomes of Status Epilepticus at a Paediatric Intensive Care Unit. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **43**, 105-112. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.307>
- [32] Sunit, S., et al. (2017) Clinical Profile and Neurodevelopmental Outcome of New-Onset Acute Symptomatic Seizures in Children. *Seizure*, **50**, 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.013>
- [33] Specchio, N., Pietrafusa, N., Bellusci, M., et al. (2019) Pediatric Status Epilepticus: Identification of Prognostic Factors Using the New ILAE Classification after 5 Years of Follow-Up. *Epilepsia*, **60**, 2486-2498. <https://doi.org/10.1111/epi.16385>
- [34] Wang, T.Q., Wang, J., Dou, Y.L., et al. (2020) Clinical Characteristics and Prognosis in a Large Paediatric Cohort with Status Epilepticus. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, **80**, 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.001>