

· 论著 ·

咪达唑仑在儿童癫痫持续状态治疗中的应用

郭楠^{1,*} 张梦²

1.河南省开封市儿童医院儿科 (河南 开封 475000)

2.开封卫生学校 (河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨咪达唑仑在儿童癫痫持续状态治疗中的应用。**方法** 以我院儿科2018年6月至2019年6月收治的80例癫痫持续状态患儿为研究对象,用随机数表法分为两组,对照组采用地西洋和苯巴比妥联合治疗,观察组进行咪达唑仑(MDZ)静脉推注给药,待病情稳定后进行输液治疗,比较两组患者用药情况,血清中神经肽Y(NPY)、甘丙肽(GAL)、脑源性神经生长因子(BDNF)、S100B蛋白的含量,疗效及不良反应发生率。**结果** 观察组患者比对照组患者起效快,且病情控制时间短,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患儿治疗后血清中NPY、GAL、BDNF、S100B含量低于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后NPY、GAL、BDNF、S100B含量组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗有效率92.50%,对照组为85.00%,观察组患者临床疗效要好于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组患儿不良反应发生率为27.50%。观察组患者不良反应发生率为10.00%,观察组患儿不良反应发生率要低于对照组患儿差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对SE患儿采取MDZ静脉注射比地西洋和苯巴比妥联合治疗效果要好,具有高疗效、低副作用的优点,且起效时间短,用药量少,预后良好,具有一定安全性。

【关键词】 咪达唑仑; 地西洋; 苯巴比妥; 癫痫持续状态; 临床应用

【中图分类号】 R742.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.04.006

Application of Midazolam in the Treatment of Status Epilepticus in Children

GUO Nan^{1,*}, ZHANG Meng².

1.Department of Pediatrics, Kaifeng Children's Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2.Kaifeng Health School, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the application of midazolam (MDZ) in the treatment of status epilepticus (SE) in children. **Methods** 80 children with SE admitted to pediatric department of the hospital from June 2018 to June 2019 were selected as study subjects. They were divided into two groups by the random number table method. The control group were treated with diazepam and phenobarbital. The observation group were treated with intravenous injection of MDZ and were given transfusion treatment after the condition was stable. Medication, contents of serum neuropeptide Y (NPY), galanin (GAL), brain-derived nerve growth factor (BDNF), and S100B protein, curative effect and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The onset time and disease control time in observation group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). Contents of serum NPY, GAL, BDNF, and S100B in both groups were decreased after treatment ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the contents between the two groups ($P>0.05$). The effective rate of treatment in the observation group (92.50%) was higher than that in the control group (85.00%, $P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group (10.00%) was lower than that in the control group (27.50%) ($P<0.05$). **Conclusion** The curative effect of intravenous injection of MDZ is better than that of diazepam combined with phenobarbital in the treatment of children with SE. The former has advantages of high curative effect, low side effect, fast action, little chemical consumption, and good prognosis, with safety.

Keywords: Midazolam; Diazepam; Phenobarbital; Status Epilepticus; Clinical Application

癫痫持续状态或称癫痫状态(status epilepticus, SE),指持续性频繁癫痫发作30min以上且期间无意识恢复情况的病理状态,是儿科最常见的神经系统急症、重症,可导致不可逆的严重脑损伤甚至死亡,其在儿童中的病死率达到2%~7%^[1]。SE的常用控制药物包括安定(DZP)、劳拉西泮(LZP)、地西洋、苯巴比妥等^[2],现多采取静脉给药,但据临床报道显示这些药物对患儿易产生不良反应,影响其临床治疗效果。也有许多口服类抗癫痫药物,但起效较慢,在患儿癫痫已经发作的状态下也无法进行口服。咪达唑仑(MDZ)是一种新型的苯二氮卓类药物(BDZs),可快速通过血液循环系统进入组织细胞间起效,且经大量临床实例研究发现其疗效稳定、副作用对较少^[3-4],适合SE临床治疗使用。为检验其

临床价值,以本院80例SE患儿为研究对象,使用对照法研究MDZ的临床应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6月至2019年6月我院儿科收治的80例SE儿童为研究对象,用随机数表法分为两组,各40例。对照组男23例,女17例,平均年龄(6.86±1.24)岁,平均体重(15.37±3.67)kg,原发性癫痫13例,继发性癫痫27例;观察组男24例,女16例,平均年龄(6.75±1.27)岁,平均体重(15.84±4.61)kg,原发性癫痫12例,继发性癫痫28例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经医学理论会批准通过。

【第一作者】 郭楠,男,主治医师,主要研究方向:儿科,重症急救。E-mail: guonanstr@163.com

【通讯作者】 郭楠

纳入标准：癫痫持续发作30min以上，或连续多次发作且意识无自主恢复30min以上者；年龄9岁以下；心肺功能正常；患者及其家属自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准：精神分裂症、失眠症患者；肌无力患者；伴发严重感染性疾病；近期有使用免疫抑制剂历史；对苯二氮卓类药物过敏者。

1.2 治疗方法 两组患者入院后均给予低流量吸氧治疗，取压舌板置入患者口腔防止患者咬伤自己，并便于排除呼吸道分泌物，建立静脉通道电解质平衡，监测生命体征。对照组患者经静脉注射给予地西泮(天津金潭药业有限公司，国药准字H20142816)，剂量为0.3~0.5mg/kg，同时肌肉注射苯巴比妥(天津金潭药业有限公司，国药准字H20154018)5.0~15.0mg/kg，密切观察患儿情况适当加减药量；观察组患儿经静脉推注MDZ注射液(江苏九旭药业有限公司，国药准字H20153019)0.1~0.2mg/kg，待病情控制后再以1μg/(kg·min)的输液速度进行静脉持续给药，若仍出现癫痫发作则加快输液速度，最大剂量为8μg/(kg·min)。若癫痫停止发作则降低药量直至停用。

1.3 观察标准

1.3.1 用药情况 将开始用药至患儿初次意识恢复的时长为起效时间，比较两组患儿的起效时间与病情控制时间。

1.3.2 生化指标 治疗前后抽取患儿静脉血，3000转/min离心10min后取血清用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测其中神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、甘丙肽(galanin, GAL)、脑源性神经生长因子(brain-derived nerve growth factor, BDNF)、S100B蛋白的含量。

1.3.3 不良反应 记录患儿出现血压降低、心率下降、呼吸抑

制等不良反应的情况。

1.4 疗效标准 有效：出院时癫痫发作停止，意识清醒，且留院观察两天无癫痫发作情况。部分有效：出院时仍有间歇癫痫发作，但发作频率显著下降，间期有神志恢复情况。无效：出院时仍持续或频繁发作癫痫，短暂意识恢复或无意识恢复。部分有效及有效均计入有效率。

1.5 统计学方法 用SPSS 21.0软件进行统计学分析，计量资料表示为($\bar{x} \pm s$)，采用t检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 或连续性校正 χ^2 检验，分级资料采用秩和检验。检验水准为0.05，即 $P < 0.05$ ，差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 用药情况 观察组患者起效时间与控制时间均显著少于对照组患者所需时间，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

表1 两组患者用药情况比较

组别	例数	起效时间(min)	控制时间(min)
对照组	40	35.25±10.37	95.67±33.54
观察组	40	15.37±3.61	72.16±20.89
t		11.451	3.763
P		0.000	0.000

2.2 患儿血清中NPY、GAL、BDNF、S100B含量对比 两组患儿治疗后血清中NPY、GAL、BDNF、S100B含量低于同组治疗前，差异有统计学意义($P < 0.05$)，治疗后NPY、GAL、BDNF、S100B含量组间比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表2。

表2 两组患儿血清中NPY、GAL、BDNF、S100B含量对比

组别	例数	NPY(ng/L)		GAL(nd/L)		BDNF(ng/mL)		S100B(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	273.65±37.69	182.64±24.61 ^a	113.45±9.62	83.65±6.28 ^a	1.61±0.21	0.83±0.16 ^a	0.74±0.21	0.46±0.15 ^a
观察组	40	279.49±36.95	176.69±26.84 ^a	114.69±8.53	84.62±6.39 ^a	1.63±0.23	0.76±0.18 ^a	0.73±0.22	0.48±0.12 ^a
t		0.700	1.033	0.610	0.685	0.406	1.838	0.208	0.658
P		0.486	0.305	0.544	0.496	0.686	0.070	0.836	0.512

注：^a表示与同组治疗前相比，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 疗效 观察组治疗有效率高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

表3 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	例数	有效	部分有效	无效	有效率
对照组	40	20(50.00)	10(25.00)	10(25.00)	30(85.00)
观察组	40	28(70.00)	9(22.50)	3(7.50)	37(92.50)
χ^2 或 χ^2					4.501
P					0.034

2.4 不良反应 观察组不良反应发生率低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况对比[n(%)]

组别	例数	血压降低	心率下降	呼吸抑制	不良反应发生率
对照组	40	2(5.00)	5(12.50)	4(10.00)	11(27.50)
观察组	40	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	4(10.00)
χ^2 或yates校正 χ^2					4.021
P					0.045

(下转第27页)

3 讨论

SE是一种古老神经系统紊乱状态,患者临床表现为强直-痉挛、意识丧失、偶见代谢性酸中毒及低血糖。30min的发病定义来源于80年代的狒狒癫痫实验,研究者发现癫痫状态持续超过30min的狒狒受到了不可逆转的脑损伤^[5],现今被广泛认可的SE定义也是基于此研究结果修改而来。随着研究进展深入,脑电图检测反映出持续5min以上癫痫发作的患者已出现SE的病理特征^[6]。幼儿由于脑部结构的特殊性,耐受时间较成人稍长,但总的来说SE急救越早预后越好^[7],在持续发作5min无缓解迹象时即可开始急救用药,而如此短时间内专业医疗人员难以及时到达,经鼻腔给药的操作简便性提供了由患者监护人进行第一时间急救的可能性。

关于SE的最早记载出现在公元前的古巴比伦,对SE的探究持续至今,其病理依旧无明晰结论,医学界猜测其发病机制与神经递质的紊乱有很大关系。成年患者一般由脑血管病变引发,幼儿神经系统处于高速发育阶段,结构变化复杂,因此儿童SE发病因素难以明确,可查明病因中发热占大部分构成比^[8]。

MDZ与DZP的结构类似,其抑制癫痫的原理可能与DZP、LZP等二氮卓类药物一样,即与 γ -氨基丁酸(GABA)受体结合,增强GABA的去甲肾上腺素神经抑制作用,使中枢神经系统脱离异常兴奋的紊乱状态,阻止癫痫状态。有研究表明其对DZP等药物不能起效的难控制SE患者依旧能产生抗癫痫作用^[9-10],其原理尚不明确,但此特性使其成为急救首选药物。本研究中观察组比对照组起效快,用药量少,分析其原因为药物经鼻腔粘膜吸收可避开首过效应直接进入血液循环,快速达到有效浓度,避免经过肾脏代谢消耗药量。NPY、GAL都是神经系统中重要的肽类神经递质,NPY主要分布在海马体中,GAL参与调控大脑的许多复杂行为,如记忆、情感等;BDNF广泛分布于神经系统中,促进多种神经元的生长、分化。NPY、GAL、BDNF均被证实与癫痫发病机制存在强相关性^[11-12],S100B含量过高时会促进神经胶质细胞参与脑损伤过程,可作为癫痫发作中脑损伤程度的预后指标,本研究中两组患者治疗后NPY、GAL、BDNF、S100B均出现显著下降,且治疗前后组间均无明显差异,说明均不会对机体造成

较大影响^[13]。但对照组患者其不良反应发生率要高于对照组,说明MDZ其安全性要高于地西洋与苯巴比妥,不会对患者呼吸、血压造成较大影响。且本研究观察组治疗效果也要好于对照组,这与张贝等^[14]的研究结果相符。

综上所述,将MDZ运用于SE临床治疗,具有良好的临床效果,该药见效快,对患儿刺激性小,但仍要严格控制其剂量,不可大剂量使用对患儿造成伤害,今后在临床治疗中医师应把握合适剂量,运用恰当则能使患儿受到及时快速的救治,为后续治疗提供可能,具有临床应用价值。

参考文献

- [1] 朱海霞, 李小晶, 王秀英, 等. 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.
- [2] 张菲菲, 石向群. 癫痫持续状态的院前和急诊处理[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(2): 171-175.
- [3] 郑可鲁, 杨思达, 高媛媛, 等. 丙泊酚与咪达唑仑麻醉治疗儿童难治性癫痫持续状态的应用研究[J]. 中国综合临床, 2017, 33(7): 582-585.
- [4] 王燕宏, 景玮. 丙泊酚与咪达唑仑治疗难治性癫痫持续状态的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(14): 1727-1729.
- [5] 高琼, 江文. 癫痫持续状态的定义演变[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(9): 836-841.
- [6] 张敏, 蒋莉. 癫痫持续状态的定义分类及药物治疗进展[J]. 儿科药科学杂志, 2018, 24(10): 58-62.
- [7] 袁方, 江文. 癫痫持续状态预后评分进展[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(9): 831-835.
- [8] 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.
- [9] 王燕宏, 景玮. 丙泊酚与咪达唑仑治疗难治性癫痫持续状态的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(14): 1727-1729.
- [10] 郑可鲁, 杨思达, 高媛媛, 等. 丙泊酚与咪达唑仑麻醉治疗儿童难治性癫痫持续状态的应用研究[J]. 中国综合临床, 2017, 33(7): 582-585.
- [11] 潘盼盼, 吴昊妹, 梁璐. 血液学指标在癫痫持续状态患儿中的改变及其临床意义[J]. 中国医院药科学杂志, 2017, 37(4): 383-385.
- [12] 林卫红, 孟红梅, 吕玉丹, 等. BDNF及其受体TrkB在实验性癫痫中的作用及意义探讨[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2007, 14(1): 11-13.
- [13] 周光勇, 许畅, 于志华. 咪达唑仑鼻内给药治疗儿童癫痫持续状态的Meta分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(2): 182-186.
- [14] 张贝, 涂强. 咪达唑仑治疗儿童癫痫持续状态的临床效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(31): 72-74.

(收稿日期: 2020-07-02)