

成人惊厥性癫痫持续状态院前处理

田飞 石向群 宿英英

【摘要】 惊厥性癫痫持续状态是癫痫持续状态中最为严重的类型,若不及时处理,患者可因发作时间过长而发生不可逆性脑损伤及其他重要脏器损伤,病死率较高。因此,院前规范、有效的药物治疗是惊厥性癫痫持续状态治疗成功的保障。

【关键词】 癫痫持续状态; 惊厥; 成年人; 综述

Pre-hospital treatment of convulsive status epilepticus in adults

TIAN Fei¹, SHI Xiang-qun², SU Ying-ying³

¹Stroke Center, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China

²Department of Neurology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu, China

³Neurocritical Care Unit, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: SU Ying-ying (Email: tangsuyingying@sina.com)

【Abstract】 Convulsive status epilepticus (CSE) is the most serious seizure type in status epilepticus (SE), which may cause irreversible damage of brain and other vital organs without prompt and effective treatment, and result in a high mortality. Therefore, effective pre-hospital drug therapy can ensure the success of treatment for CSE.

【Key words】 Status epilepticus; Convulsions; Adult; Review

惊厥性癫痫持续状态(CSE)是所有癫痫持续状态(SE)中最为严重的一种类型,国外文献报道的病死率为3%~33%^[1],我国西南地区病死率约为15.80%^[2]。大量临床研究显示,早期治疗、合理规范用药可以避免惊厥性癫痫持续状态导致的不可逆性脑损伤及其他重要脏器损伤^[3-4],因此院前处理是终止其发作、改善患者预后的关键。笔者拟从癫痫持续状态的定义演变和院前处理相关临床试验证据进行简要概述,以期对指导临床医师早期处理惊厥性癫痫持续状态有所裨益。

一、定义演变

1. 癫痫持续状态经典定义 1981年,国际抗癫痫联盟(ILAE)分类与术语委员会初次公布癫痫持续状态定义:单次抽搐发作持续时间足够长,或反复

抽搐发作且发作间期意识未恢复^[5];2001年进一步修订为:发作持续时间超过该类型大多数患者的发作时间,或反复发作且发作间期中枢神经系统功能未恢复至基线水平^[6]。然而,该定义并无明确的时间概念,在临床实践中对临床医师处理癫痫持续状态的时机易造成困惑。

2. 癫痫持续状态操作性定义 随着基础研究和临床试验的不断深入^[7-10],对癫痫持续状态发作持续时间的界定不断规范:从最早定义的30分钟(1993年)^[11]逐渐缩短至1999年Lowenstein等^[12]提出的适用于临床的操作性定义,即每次抽搐发作持续时间超过5分钟,或2次以上抽搐发作且发作间期意识未能完全恢复。至此,临床医师在实际工作中对癫痫持续状态的处理时机有了明确的概念。

3. 癫痫持续状态新定义 2015年,国际抗癫痫联盟分类与术语委员会根据癫痫持续状态的发作类型、病理生理学特点、临床时间点决策、流行病学调查和临床研究进展,再次修订定义为:可能是一种由于抽搐终止机制或触发机制异常导致的临床症状,可出现反复并延长的抽搐发作(发作持续时间

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.11.004

作者单位:730000 兰州,甘肃省人民医院脑血管病中心(田飞);730050 兰州军区兰州总医院神经内科(石向群);100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科重症监护病房(宿英英)

通讯作者:宿英英(Email:tangsuyingying@sina.com)

超过 5 分钟), 发作持续时间超过 30 分钟时可产生严重不良预后, 包括神经元损伤、坏死和神经网络改变, 这与发作类型和持续时间均相关^[13]。新定义对癫痫持续状态发作类型、持续时间、严重程度及其与不良预后的关系均给出了明确的时间界定, 并提出应予以早期诊断、及时治疗。

4. 惊厥性癫痫持续状态定义 2012 年, 美国神经重症学会(NCS)癫痫持续状态指南编写委员会进一步明确惊厥性癫痫持续状态的判定标准, 并具体规定了其临床表现形式: 5 分钟以上、持续或反复临床发作, 数次发作之间不能恢复至基线水平, 具体表现为强直-阵挛发作, 伴意识障碍(包括意识模糊、昏睡、昏迷)^[14]。该定义明确了惊厥性癫痫持续状态的具体表现形式, 有助于临床诊断。

二、院前处理相关临床试验

惊厥性癫痫持续状态院前处理的抗癫痫药物(AEDs)主要包括劳拉西洋、地西洋和咪达唑仑, 给药方式主要为肌肉注射和静脉注射。

1. 劳拉西洋与地西洋 2001 年 Alldredge 等^[15]进行的一项随机双盲对照临床试验共计纳入 205 例成人院外惊厥性癫痫持续状态患者, 其中 66 例静脉注射劳拉西洋 2 mg/d、68 例静脉注射地西洋 5 mg/d、71 例静脉注射安慰剂, 比较医务辅助人员为患者静脉注射劳拉西洋、地西洋与安慰剂的安全性和有效性。其结果显示: 患者自发病至到达急诊科时, 惊厥性癫痫持续状态控制率分别为劳拉西洋 59.09% (39/66)、地西洋 42.65% (29/68)、安慰剂 21.13% (15/71), 不同药物组间差异具有统计学意义 ($P=0.001$); 呼吸或循环抑制发生率分别为劳拉西洋 10.61% (7/66)、地西洋 10.29% (7/68)、安慰剂 22.54% (16/71), 组间差异无统计学意义 ($P=0.080$)。该项研究提示, 苯二氮草类药物院前成人惊厥性癫痫持续状态安全、有效, 且劳拉西洋疗效优于地西洋。

2. 肌肉注射与静脉注射 Silbergleit 等^[16]报告其院前多中心非劣效性随机双盲对照临床试验, 纳入 893 例院外惊厥性癫痫持续状态成人患者, 其中 448 例肌肉注射咪达唑仑 10 mg/d、445 例静脉注射劳拉西洋 4 mg/d, 比较医务辅助人员为患者肌肉注射咪达唑仑和静脉注射劳拉西洋的安全性和有效性。其结果显示: 患者自发病至到达急诊科时, 不同药物治疗组患者惊厥性癫痫持续状态控制率分别为 73.44% (329/448) 和 63.37% (282/445), 组间差异

具有统计学意义 ($P=0.000$); 气管插管率分别为 14.06% (63/448) 和 14.38% (64/445)、抽搐复发率为 11.38% (51/448) 和 10.56% (47/445), 组间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$); 咪达唑仑肌肉注射时间 (1.20 分钟) 早于劳拉西洋静脉注射时间 (4.80 分钟), 前者起效时间 (3.30 分钟) 略长于后者 (1.60 分钟)。表明肌肉注射咪达唑仑与静脉注射劳拉西洋同样安全、有效。

综上所述, 惊厥性癫痫持续状态患者的院前处理是整个治疗过程中最为关键的环节, 直接影响后续治疗措施选择和患者预后。初始治疗药物的筛选将是未来研究的重要领域, 如何选择药代动力学有效且不良反应轻微的药物将成为新的研究方向, 不同药物对脑组织及其他脏器功能的安全性监测与保护作用可以作为研究目标, 以使患者获得更加有效的治疗。

参 考 文 献

- [1] Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*, 2003, 44:964-968.
- [2] Li JM, Chen L, Zhou B, Zhu Y, Zhou D. Convulsive status epilepticus in adults and adolescents of southwest China: mortality, etiology, and predictors of death. *Epilepsy Behav*, 2009, 14:146-149.
- [3] Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology*, 1990, 40:13-23.
- [4] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*, 1998, 338:970-976.
- [5] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22:489-501.
- [6] Engel JJ. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42: 796-803.
- [7] Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology*, 1994, 44:1403-1407.
- [8] Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, Wasterlain CG. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res*, 1998, 814:179-185.
- [9] Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*, 2006, 5:246-256.
- [10] Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last: a systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*, 2006, 47:1499-1503.
- [11] Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on status epilepticus. *JAMA*, 1993, 270:854-859.
- [12] Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, 1999, 40:120-122.
- [13] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE,

- Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015. [Epub ahead of print]
- [14] Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 17:3-23.
- [15] Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 2001, 345:631-637.
- [16] Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 2012, 366:591-600.

(收稿日期:2015-10-27)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 复杂部分性发作持续状态
complex partial status epilepticus(CPSE)
- 甘油三酯 triglyceride(TG)
- 高密度脂蛋白胆固醇
high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)
- 弓形虫 toxoplasma(TOX)
- 功能性半球切除术 functional hemispherectomy(FH)
- 谷胱甘肽 glutathione(GSH)
- 寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)
- 光密度 optical density(OD)
- 国际抗癫痫联盟
International League Against Epilepsy(ILAE)
- 海马硬化 hippocampal sclerosis(HS)
- 海人酸 kainic acid(KA)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-reduced (NADPH)
- 环岛叶半球离断术 peri-insular hemispherotomy(PIH)
- 回波时间 echo time(TE)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 肌酐 creatinine(Cr)
- 肌酸激酶 creatine kinase(CK)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 极低密度脂蛋白胆固醇
very low-density lipoprotein cholesterol(VLDL-C)
- 急性播散性脑脊髓炎
acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
- 急性生理学和慢性健康状况评估 II
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)
- 甲基丙二酸血症 methylmalonic acidemia(MMA)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 结节性硬化症 tuberous sclerosis(TS)
- 解剖半球切除术 anatomy hemispherectomy(AH)
- 经颅多普勒超声 transcranial Doppler(TCD)
- 惊厥性癫痫持续状态 convulsive status epilepticus(CSE)
- 精神发育指数 mental development index(MDI)
- 颈总动脉 common carotid artery(CCA)
- 巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)
- 聚 ADP-核糖聚合酶 poly-(ADP-ribose) polymerase(PARP)
- 抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)
- 抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- 可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)
- 快速自旋回波 turbo spin echo(TSE)
- 扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)
- 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
- 绿色荧光蛋白 green fluorescent protein(GFP)
- 慢性阻塞性肺病
chronic obstructive pulmonary disease(COPD)
- 毛细胞型星形细胞瘤 pilocytic astrocytoma(PA)
- 梅毒螺旋体 treponema pallidum(TP)
- 酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
- 美国国立卫生研究院卒中量表
National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国神经重症学会 Neurocritical Care Society(NCS)
- 蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 锰离子增强磁共振成像
manganese-enhanced magnetic resonance imaging(MEMRI)
- 泌乳素 prolactin(PRL)