

# 麻醉药物联合低温治疗难治性癫痫持续状态

任国平 宿英英

**【摘要】** 静脉注射麻醉药物虽为治疗难治性癫痫持续状态的首选方法,但仍有部分患者不能有效控制发作,只能选择联合其他治疗方法。低温治疗不仅可以终止癫痫发作,尚具有一定脑保护作用。麻醉药物联合低温治疗终止癫痫持续状态的良好效果已被大量临床研究证实,本文拟对其麻醉药物剂量、低温施用时机、温度、具体方法,以及联合治疗适应证和禁忌证等进行概述,以使更多临床医师了解此项治疗措施的机制和应用方法。

**【关键词】** 癫痫持续状态; 重症监护病房; 麻醉药; 低温; 综述

## Combined use of intravenous anesthetics and hypothermia in treating refractory status epilepticus

REN Guo-ping, SU Ying-ying

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

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

**【Abstract】** The primary choice of treating refractory status epilepticus (RSE) is intravenous anesthetics, but the seizures of some patients can not get a good control. Thus, other therapies must be combined. Hypothermia not only can terminate seizures, but also play a part in brain protection. Though combined use of intravenous anesthetics and hypothermia is not a regular clinical scheme, the favorable effect has been proved by a lot of clinical research. This paper mainly focuses on the dose of intravenous anesthetics, the time, temperature and procedure of hypothermia, the indications and contraindications of combined therapy, and so on.

**【Key words】** Status epilepticus; Intensive care units; Anesthetics; Hypothermia; Review

This study was supported by National Key Department of Neurology and Critical Care Medicine Funded by Chinese Health and Family Planning Commission, and National High Technology Research and Development Program of China (863 Program, No. 2015AA020514).

难治性癫痫持续状态(RSE)为神经科危重症,而难治性惊厥性癫痫持续状态(CSE)是其较为严重的发作类型,其定义为经足够剂量的初始抗癫痫药物(AEDs,如苯二氮草类)治疗无效,添加另一种抗癫痫药物后仍无法终止惊厥发作和(或)脑电图(EEG)持续痫样放电<sup>[1]</sup>。难治性癫痫持续状态不仅可以遗留神经功能障碍或癫痫发作,且病死率极高(16.00%~40.90%)<sup>[2-3]</sup>,目前首选终止发作的措施是

静脉注射咪达唑仑或丙泊酚等麻醉药物<sup>[4]</sup>;即使如此仍有15%~26%的患者不能有效控制发作<sup>[2,5]</sup>,甚至进展为超级难治性癫痫持续状态(super-RSE),对于此类患者,联合其他治疗措施成为不得已的选择,如静脉注射氯胺酮或予吸入性麻醉药物、低温及外科手术治疗等。低温治疗在终止癫痫发作之余,尚有一定的脑保护作用,虽然有关麻醉药物联合低温的治疗方案尚非临床常规措施,但其终止癫痫持续状态的良好效果已被许多临床研究证实<sup>[6-9]</sup>,笔者拟对该方案麻醉药物剂量,低温施用时机、温度、具体方法和联合治疗的适应证、禁忌证等内容进行概述,以使更多临床医师了解此项治疗措施的机制和应用方法。

### 一、麻醉药物

#### 1. 作用机制 麻醉药物抑制癫痫发作的机制在

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.11.006

基金项目:国家临床重点专科建设项目-神经内科;国家临床重点专科建设项目-重症医学科;国家高技术研究发展计划(863计划)项目(项目编号:2015AA020514)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科重症监护病房

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

于阻止 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)介导的兴奋作用和(或)增强脑组织中 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体(GABA<sub>A</sub>R)介导的抑制作用,并调节钙离子和钠离子通道<sup>[10]</sup>,使神经元兴奋性降低。

2. 临床应用 美国神经重症学会(NCS)2012 年公布的《癫痫持续状态评估与处理指南》<sup>[11]</sup>,以及中华医学会神经病学分会神经重症协作组 2014 年公布的《惊厥性癫痫持续状态监护与治疗(成人)中国专家共识》<sup>[12]</sup>均推荐:难治性癫痫持续状态患者的首选麻醉药物主要为咪达唑仑[0.20 mg/kg 静脉注射后持续静脉泵注 0.05~0.40 mg/(kg·h)]、丙泊酚[2~3 mg/kg 静脉注射(可以追加 1~2 mg/kg 直至发作控制)后持续静脉泵注 4~10 mg/(kg·h)]、戊巴比妥[5~15 mg/kg 静脉注射(可以追加 5~10 mg/kg),注射速度 $\leq$ 50 mg/min,再后续持续静脉泵注 0.50~5.00 mg/(kg·h)]、硫喷妥[2~7 mg/kg 静脉注射(注射速度 $\leq$ 50 mg/min)后持续静脉泵注剂量为 0.50~5.00 mg/(kg·h)]。目前鲜有关于各种麻醉药物剂量或疗效的临床研究报道,临床医师可根据个人经验选择应用,但我国大多数医疗中心以咪达唑仑和丙泊酚为主,较少应用戊巴比妥或硫喷妥。上述麻醉药物治疗若无效,可试用其他麻醉药物,如吸入异氟烷或地氟烷,亦可静脉注射氯胺酮。值得注意的是,吸入性麻醉药物具有一定的神经毒作用,而氯胺酮可导致精神异常或神经元缺失,须慎用<sup>[12]</sup>。

## 二、低温治疗

1. 作用机制 低温抑制癫痫发作的机制尚未完全阐明,目前已知的作用途径为:(1)影响离子通道。早期研究显示,低温可抑制 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>泵功能或钠离子被动转运<sup>[13]</sup>,而后续研究则发现低温有增加海马 CA1 区锥体神经元静息输入电阻(未达到动作电位阈值时电压与电流的比值)之作用,继而使钙离子激活的钾离子电流增加<sup>[14]</sup>;引起电压门控性钠离子通道(VGSC)位于细胞膜内的部分相位发生转变,使离子通道激活和失活速度变慢、神经元兴奋性下降<sup>[15]</sup>。(2)影响神经递质释放与结合。低温可快速减少突触前膜神经递质的释放<sup>[16]</sup>,并显著延长兴奋性递质(如谷氨酸)与受体结合的时间<sup>[17]</sup>,从而降低神经元兴奋性。(3)影响神经元同步活动。低温可以影响海马 CA1 和 CA3 区神经元活动的同步性<sup>[18]</sup>,并且通过减少氧和 ATP 消耗、减轻氧化应激反应、抑制细胞凋亡<sup>[18-19]</sup>,进而发挥脑保护作用。

2. 临床应用 (1)低温技术:共包括两种治疗技

术,分别为全身体表低温和血管内低温。①全身体表低温。为无创性低温技术,包括传统体表低温和新型体表低温。前者有水循环降温毯、空气循环降温毯、水垫、冰袋、冰水或酒精擦浴等方法<sup>[20]</sup>。其优点是经济简便,但对皮肤温度感受器刺激较大,易引起寒战,且对温度调控的精确度较差,易导致过度低温,因此不宜用于难治性癫痫持续状态患者。后者改进了与皮肤接触的降温材质,并配有温度反馈调控系统(arctic sun temperature management system),与传统体表低温技术相比,既减轻了寒战反应,又提高了温度调控精确度<sup>[20]</sup>,我国已有采用新型体表降温技术成功治疗难治性癫痫持续状态的报道<sup>[9]</sup>。②血管内低温技术。此项低温技术具有安全可行、耐受性良好、控温精确等优点,且允许体表加温,从而明显减轻寒战程度<sup>[21-22]</sup>。但血管内低温技术为有创性操作技术,不适用于频繁发作的抽搐患者。目前,对新型体表降温技术或血管内低温技术治疗难治性癫痫持续状态均有成功的病例报道,但有关两种技术优劣的对比研究阙如<sup>[6,8]</sup>。(2)目标低温:1969 年,Vastola 等<sup>[23]</sup>首次采用轻至中度低温(31.0~36.5℃)技术与抗癫痫药物(苯巴比妥、苯妥英钠)联合治疗 6 例成人难治性癫痫持续状态患者,其中 5 例发作终止、1 例治疗失败。1984 年,Orlowski 等<sup>[7]</sup>报告硫喷妥联合中度低温(30~31℃)治疗 3 例难治性癫痫持续状态患儿的疗效,癫痫发作均得到成功控制。2008 年,Corry 等<sup>[6]</sup>采用咪达唑仑和丙泊酚联合轻至中度低温(31~35℃)治疗 4 例成人难治性癫痫持续状态成人患者,癫痫发作均终止。2013 年,Guilliams 等<sup>[8]</sup>对 5 例难治性癫痫持续状态麻醉药物(戊巴比妥、咪达唑仑、丙泊酚独立或联合应用)治疗失败或撤药复发的患儿,联合轻度低温(32~35℃)治疗,癫痫发作均终止。2015 年,一项来自中国的病例报道结果显示,5 例成人难治性癫痫持续状态患者经静脉注射咪达唑仑和(或)丙泊酚 1 小时后施以轻度低温(34.5~35.0℃)治疗,癫痫发作频率均明显减少甚至完全终止,出院时 5 例患者全部生存,与既往研究(病死率 33%<sup>[6,8]</sup>)相比病死率明显下降<sup>[9]</sup>。由此可见,大多数难治性癫痫持续状态患者的低温治疗目标温度是轻度低温(32~35℃),当治疗效果欠佳时可考虑继续降至中度低温(<32℃)。(3)低温治疗时机:既往临床研究低温治疗时机大多选择在多种麻醉药物联合或交替治疗失败后(1~28 天)再联合低温治疗,此时或许已

错过低温联合治疗的最佳时机。2015 年公布的一项最新研究成果显示,于麻醉药物应用早期(1 小时)联合低温治疗,可以迅速终止癫痫发作或使发作频率明显减少<sup>[9]</sup>。麻醉药物与低温早期联合治疗,不仅具有控制癫痫发作、减轻神经元损伤之功效,还具有避免继发性脑损伤的作用<sup>[19]</sup>。(4)低温时长:经研究证实,快速诱导低温治疗,即使温度轻度下降(1℃)亦可明显抑制痫样放电<sup>[24]</sup>。因此,强调尽可能缩短诱导低温时长,以诱导后 1~2 小时即达到目标温度为宜;维持低温时长与痫样放电控制有关,一般需 2~5 天<sup>[7-8,25]</sup>,至少应超过 24 小时。复温速度越慢越好,复温速度以 <0.5℃/4~12 h 为宜,至少应超过 24 小时<sup>[6]</sup>,因为复温速度过快可导致复发且复发后发作更难控制。

### 三、麻醉药物联合低温治疗

麻醉药物联合低温治疗除上述研究各自选择的应用方法外,还有开始治疗顺序和撤退治疗顺序问题。一般多选择先行麻醉药物治疗,效果欠佳时再联合低温治疗,但麻醉药物和低温治疗的撤退顺序尚存争议。一种观点认为,达到目标低温且发作终止 24 小时后应先缓慢(24~48 小时)减少麻醉药物剂量,以减轻麻醉药物对血流动力学的影响,但 40%~50% 的患者撤药后复发<sup>[6,8]</sup>,提示过早撤退麻醉药物可能带来复发风险。另一种观点是,先缓慢复温(复温速度 <0.5℃/4~12 h),待恢复至常温后再逐渐撤退麻醉药物,结果是无一例复发<sup>[9]</sup>。值得注意的是:癫痫持续状态终止后应即刻开始口服抗癫痫药物,待抗癫痫药物达到稳态血药浓度(5~7 个半衰期)后再开始减少静脉麻醉药物剂量<sup>[12]</sup>。

综上所述,麻醉药物治疗后早期联合低温治疗,以及快速诱导低温,保证维持目标温度时长和控制复温速度等措施均可有效控制痫样发作,并改善难治性癫痫持续状态患者预后。但尚待多中心、前瞻性、大样本随机对照临床试验加以证实。

### 参 考 文 献

- [1] Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*, 2010, 17:348-355.
- [2] Han YB, Wang XF. Hot topics and new problems in the study of status epilepticus. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:319-322. [韩雁冰, 王学峰. 癫痫持续状态研究热点与新问题. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:319-322.]
- [3] Chen WB, Su YY, Gao R, Tian F, Zhang YZ, Zhang Y. Analysis of associated factors for poor outcome of GCSE. *Shen Jing Ji Bing Yu Jing Shen Wei Sheng*, 2013, 13:240-243. [陈卫碧, 宿英英, 高冉, 田飞, 张运周, 张艳. 全面惊厥性癫痫持续状态预后不良的相关因素分析. *神经疾病与精神卫生*, 2013, 13:240-243.]
- [4] Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*, 2002, 43:146-153.
- [5] Zhang P, Deng NF. Propofol for controlling status epilepticus. *Tianjin Yi Yao*, 2007, 35:461-462. [张鹏, 邓迺封. 丙泊酚控制癫痫持续状态. *天津医药*, 2007, 35:461-462.]
- [6] Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2008, 9:189-197.
- [7] Orłowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med*, 1984, 12:367-372.
- [8] Williams K, Rosen M, Buttram S, Zempel J, Pineda J, Miller B, Shoykhet M. Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 2013, 54:1586-1594.
- [9] Ren GP, Su YY, Tian F, Zhang YZ, Gao DQ, Liu G, Chen WB. Early hypothermia for refractory status epilepticus. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128:1679-1682.
- [10] Rossetti AO. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia*, 2007, 48:52-55.
- [11] 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.
- [12] Neurocritical Care Committee of Chinese Society of Neurology. Experts consensus of care and treatment for convulsive status epilepticus in China (adults). *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2014, 47:661-666. [中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 惊厥性癫痫持续状态监护与治疗(成人)中国专家共识. *中华神经科杂志*, 2014, 47:661-666.]
- [13] Motamedi GK, Lesser RP, Vicini S. Therapeutic brain hypothermia, its mechanisms of action, and its prospects as a treatment for epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54:959-970.
- [14] Thompson SM, Masukawa LM, Prince DA. Temperature dependence of intrinsic membrane properties and synaptic potentials in hippocampal CA1 neurons in vitro. *J Neurosci*, 1985, 5:817-824.
- [15] Rosen AD. Nonlinear temperature modulation of sodium channel kinetics in GH (3) cells. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1511:391-396.
- [16] Yang XF, Ouyang Y, Kennedy BR, Rothman SM. Cooling blocks rat hippocampal neurotransmission by a presynaptic mechanism: observations using 2-photon microscopy. *J Physiol*, 2005, 567(Pt 1):215-224.
- [17] Boucher J, Kröger H, Sik A. Realistic modelling of receptor activation in hippocampal excitatory synapses: analysis of multivesicular release, release location, temperature and synaptic cross-talk. *Brain Struct Funct*, 2010, 215:49-65.
- [18] Motamedi GK, Gonzalez - Sulser A, Dzakupasu R, Vicini S. Cellular mechanisms of desynchronizing effects of hypothermia in an in vitro epilepsy model. *Neurotherapeutics*, 2012, 9:199-209.
- [19] Rossetti AO. What is the value of hypothermia in acute neurologic diseases and status epilepticus? *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 8:64-66.
- [20] Neurocritical Care Committee of Chinese Society of Neurology. The common consensus of Chinese experts to apply therapeutic hypothermia in neurologic critical care. *Zhonghua Shen Jing Ke*

- Za Zhi, 2015, 48:453-458.[中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 神经重症低温治疗中国专家共识. 中华神经科杂志, 2015, 48:453-458.]
- [21] Su YY, Fan LL, Zhang YZ, Zhang Y, Ye H, Gao DQ, Wang M, Lü Y. Safety analysis of endovascular therapeutic hypothermia in patients with massive cerebral infarction. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2013, 10:291-297.[宿英英, 范琳琳, 张运周, 张艳, 叶红, 高岱俊, 王森, 吕颖. 大面积脑梗死患者血管内低温治疗的安全性分析. 中国脑血管病杂志, 2013, 10:291-297.]
- [22] Su YY, Fan LL, Ye H, Zhang Y, Gao DQ, Zhang YZ, Tian F, Wang M, Zhao XX. Analysis of shivering and anti-shivering management during endovascular hypothermia therapy in patients with massive cerebral infarction. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2013, 10:285-290.[宿英英, 范琳琳, 叶红, 张艳, 高岱俊, 张运周, 田飞, 王森, 赵晓霞. 大面积脑梗死患者血管内低温治疗的寒战与抗寒战分析. 中国脑血管病杂志, 2013, 10:285-290.]
- [23] Vastola EF, Homan R, Rosen A. Inhibition of focal seizures by moderate hypothermia: a clinical and experimental study. Arch Neurol, 1969, 20:430-439.
- [24] Motamedi GK, Salazar P, Smith EL, Lesser RP, Webber WR, Ortinski PI, Vicini S, Rogawski MA. Termination of epileptiform activity by cooling in rat hippocampal slice epilepsy models. Epilepsy Res, 2006, 70(2/3):200-210.
- [25] Elting JW, Naalt J, Fock JM. Mild hypothermia for refractory focal status epilepticus in an infant with hemimegalencephaly. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14:452-455.

(收稿日期:2015-10-14)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(四)

- 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )  
 热性惊厥 febrile seizure(FS)  
 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)  
 3,4,5-三甲氧基苯甲醛  
 3, 4, 5-trimethoxyl-benzaldehyde(TMB)  
 三维磁化准备快速梯度回波  
 three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient echo(3D-MPRAGE)  
 三相波 triphasic waves(TWs)  
 少突胶质细胞转录因子 2  
 oligodendrocyte transcription factor-2(Olig-2)  
 神经白塞综合征 neuro-Behcet's syndrome(NBS)  
 神经前体细胞 neural precursor cells(NPCs)  
 神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)  
 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)  
 神经重症监护病房 Neuro-Intensive Care Unit(NCU)  
 生活质量 quality of life(QoL)  
 生酮饮食 ketogenic diet(KD)  
 失神发作持续状态 absence status epilepticus(ASE)  
 世界卫生组织 World Health Organization(WHO)  
 视频脑电图 video electroencephalogram(VEEG)  
 视野 field of view(FOV)  
 嗜铬素 A chromogranin A(CgA)  
<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-双半胱氨酸乙酯 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-ethyl cysteinyl dimer(<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-ECD)  
 双侧独立周期性放电  
 bilateral independent periodic discharges(BIPDs)  
 水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)  
 丝裂原活化蛋白激酶  
 mitogen-activated protein kinase(MAPK)  
 苔藓纤维 mossy fiber(MF)  
 苔藓纤维出芽 mossy fiber sprouting(MFS)  
 天冬氨酸转氨酶 aspartate aminotransferase(AST)  
 同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)  
 突触素 synaptophysin(Syn)  
 微管相关蛋白 microtubule-associated protein(MAP)  
 微小发作持续状态 subtle status epilepticus(SSE)  
 微兴奋性突触后电流  
 miniature excitatory postsynaptic currents(mEPSCs)  
 微抑制性突触后电流  
 miniature inhibitory postsynaptic currents(mIPSCs)  
 无进展生存期 progression free survival(PFS)  
 无特定病原体 specific pathogen free(SPF)  
 系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)  
 细胞色素 C cytochrome C(Cyt C)  
 相对脑血流量 relative cerebral blood flow(rCBF)  
 信号传导与转录激活因子 3  
 signal transducer and activator of transcription 3(STAT3)  
 形成菊形团的胶质神经元肿瘤  
 rosette-forming glioneuronal tumor(RGNT)  
 兴趣区 region of interest(ROI)  
 血管内皮生长因子  
 vascular endothelial growth factor(VEGF)  
 血管内皮生长因子受体-2  
 vascular endothelial growth factor receptor-2(VEGFR-2)  
 血-脑屏障 blood-brain barrier(BBB)  
 氧分压 partial pressure of oxygen(PaO<sub>2</sub>)  
 一氧化氮合酶 nitric oxide synthase(NOS)  
 乙型肝炎病毒 hepatitis B virus(HBV)  
 乙型肝炎病毒表面抗原 hepatitis B surface antigen(HBsAg)  
 乙型肝炎病毒核心抗体 hepatitis B core antibody(HbcAb)  
 乙型肝炎病毒 e 抗体 hepatitis B e antibody(HbeAb)  
 异柠檬酸脱氢酶 isocitrate dehydrogenase(IDH)  
 异染性脑白质营养不良  
 metachromatic leukodystrophy(MLD)