

- and CYP1A2 polymorphism with risk of impaired fasting glucose in hypertensive patients[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(3): 209 – 217
- 7 Hamdy SI, Hiratsuka M, Narahara K, *et al.* Genotyping of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in the Egyptian population[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 55(3): 321 – 324
 - 8 Ma K, Zhang X, Jia H. CYP1A2 polymorphism in Chinese patients with acute liver injury induced by *Polygonum multiflorum* [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 5637 – 5643
 - 9 Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M, *et al.* Genetic polymorphism in the 5' – flanking region of human CYP1A2 gene; effect on the CYP1A2 inducibility in humans[J]. *J Biochem*, 1999, 125(4): 803 – 808
 - 10 Soyama A, Saito Y, Hanioka N, *et al.* Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population[J]. *Drug Metabol Pharmacokinet*, 2005, 20(3): 24 – 33
 - 11 Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, *et al.* Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype – phenotype relationship in Swedes and Koreans[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(6): 537 – 546
 - 12 Song L, Du Q, Jiang X, *et al.* Effect of CYP1A2 polymorphism on the pharmacokinetics of agomelatine in Chinese healthy male volunteers [J]. *J Clin Pharm Therapeut*, 2014, 39(2): 204 – 209
 - 13 Skarke C, Kirchhof A, Geisslinger G, *et al.* Rapid genotyping for relevant CYP1A2 alleles by pyrosequencing[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(12): 887 – 892
- (收稿日期: 2015 – 11 – 27)
(修回日期: 2015 – 12 – 27)

亚低温治疗对儿童癫痫持续状态的安全性及脑保护作用的临床研究

陈利娟 尤仲敏 王海勇 朱 杰 刘玉峰 胡 芳

摘 要 **目的** 分析亚低温治疗对儿童癫痫持续状态的安全性及脑保护作用。**方法** 选择 2010 年 7 月 ~ 2014 年 7 月间接受住院治疗的癫痫持续状态患儿 82 例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各 41 例, 对照组患儿采用癫痫持续状态常规治疗, 观察组患儿在常规治疗基础上加入亚低温治疗。比较两组格拉斯转归量表评分 (GOS)、氧化应激水平、并发症、治疗效果。**结果** 治疗效果: 观察组有效率 95. 12% 明显高于对照组 80. 49% ($\chi^2 = 6. 500$, $P < 0. 05$); GOS 评分: 观察组 GOS 评分 ($4. 68 \pm 0. 24$) 明显高于对照组 ($4. 32 \pm 0. 15$) ($t = 8. 145$, $P < 0. 05$); 氧化应激反应: 观察组超氧化物歧化酶 (SOD) 明显高于对照组, 丙二醛 (MDA)、晚期氧化蛋白产物 (AOPP)、一氧化氮 (NO) 明显低于对照组 ($t = 4. 402 \sim 21. 508$, $P < 0. 05$); 不良反应: 两组肺部感染、心律失常、凝血功能障碍等并发症比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0. 346 \sim 1. 051$, $P > 0. 05$)。**结论** 亚低温治疗有助于保护癫痫持续状态儿童脑功能, 缓解全身氧化应激状态, 提高治疗效果。

关键词 癫痫持续状态 亚低温 脑保护 氧化应激反应

中图分类号 R742 **文献标识码** A **DOI** 10. 11969/j. issn. 1673-548X. 2016. 07. 031

Brain Protection Effect and Safety of Hypothermia in Children with Status Epilepticus. Chen Lijuan, You Zhongmin, Wang Haiyong, *et al.* Department of Pediatric Neurology, Hubei Province Maternal and Child Health Hospital, Hebei 430071, China

Abstract Objective To analyze brain protection effect and safety of hypothermia in children with status epilepticus. **Methods** 82 cases of children with status epilepticus between July 2010 to July 2014 in our hospital were randomly divided into observation group ($n = 41$) and control group ($n = 41$). Patients in control group were given routine therapy, and those in observation group were given routine therapy combined with hypothermia therapy on the basis of conventional treatment. GOS, oxidative stress level, complications, therapy effect were compared between two groups. **Results** Therapy effect: observation group efficient 95. 12% was significantly higher than that of control group (80. 49%) ($\chi^2 = 6. 500$, $P < 0. 05$). GOS score: observation group GOS score ($4. 68 \pm 0. 24$) was significantly higher than the control group ($4. 32 \pm 0. 15$) ($t = 8. 145$, $P < 0. 05$). Oxidative stress response: observation group SOD was significantly higher than that of control group, and MDA, AOPP, NO were significantly lower than the control group ($t = 4. 402 \sim 21. 508$, $P < 0. 05$). Adverse reactions: there was no statistically difference in lung infection, arrhythmia, blood coagulation dysfunction between two groups ($\chi^2 = 0. 213 \sim 1. 051$, $P > 0. 05$). **Conclusion** Hypothermia treatment helps to protect status epilepticus children's brain function, relieve oxi-

ductive stress, and improve treatment effect.

Key words Status epilepticus; Hypothermia; Protective effects of brain; Oxidative stress

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)发作可导致脑代谢量急剧增高,儿童脑内 ATP 储存量少,可以造成钠泵功能障碍、大量钙离子超载进入脑细胞内^[1]。在 SE 过程中,兴奋性氨基酸及其神经毒性产物包括花生四烯酸、白三烯等大量产生,可以导致大脑神经元不可逆性损害。亚低温治疗的优越性在 20 世纪 90 年代被逐步发现,具有降低脑组织氧耗、减少钙内流及脑结构破坏等重要作用^[2]。本研究采用随机对照研究的方法,探讨亚低温对儿童癫痫持续状态的安全性及脑保护作用。

资料与方法

1. 一般资料:选择于 2010 年 7 月~2014 年 7 月间在笔者医院接受住院治疗的癫痫持续状态患儿 82 例为研究对象,均符合国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫持续状态诊断标准^[3]:癫痫持续发作时间超过 30min,或反复多次癫痫样发作意识不能恢复者,本次研究报请医院伦理委员会批准,告知家属研究事项,且所有患儿家属均签署知情同意书。采用随机数字表法分为观察组和对照组各 41 例。对照组:男性 23 例,女性 18 例;患儿年龄 6 个月~9 岁,平均年龄 3.18±0.37 岁;持续时间 35min~10 天,平均 2.25±0.54h;体温 37~39℃,平均 38.62±0.12℃;发病原因:症状性 32 例,特发性 6 例,热性惊厥 3 例;病发类型:惊厥性癫痫持续状态 29 例,非惊厥性癫痫持续状态 12 例。观察组:男性 22 例,女性 19 例;患儿年龄 6 个月~10 岁,平均年龄 3.22±0.82 岁;持续时间 33min~10 天,平均 2.18±0.48h;体温 37~39℃,平均 38.58±0.14℃;发病原因:症状性 31 例,特发性 7 例,热性惊厥 3 例;病发类型:惊厥性癫痫持续状态 30 例,非惊厥性癫痫持续状态 11 例。两组患儿性别、年龄、持续时间、体温、发病原因、病发类型、氧化应激指标比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。

2. 治疗方法:对照组患儿采用癫痫持续状态常规治疗方法,使用药物如安定、苯巴比妥类进行控制。观察组患儿在常规治疗基础上加入亚低温治疗,具体如下:床旁连接心电图监护及无创颅内压检测,冬眠合剂 1 号(氯丙嗪 50mg+异丙嗪 50mg+生理盐水 50ml),经静脉微泵输注(8ml/h),当肛温降至 35℃时输注速度改为 5ml/h,根据患儿心率、血压及有无寒战情况实时调节输注速度。采用珠海黑马医学仪器

有限公司 T1 型亚低温治疗仪,控制体温在 33~35℃,一般应用 3~8 天。停止亚低温治疗后采用自然复温法,第 4~6 天复温 1℃,至体温恢复到 36.5~37.5℃。

3. 观察指标:(1)格拉斯预后评分:治疗前、治疗后,采用儿童道格拉斯转归量表评分(Glasgow outcome score, GOS)。采用 1~5 分 5 级评分标准,分值越低、预后越差。(2)氧化应激水平:入院时、出院当天,采用晨起空腹静脉血 5ml,3000r/min 离心分离 10min,采用羟胺法检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase SOD)、硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)、酶联免疫吸附法测定晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein, AOPP)、一氧化氮(nitric oxide, NO)水平。(3)不良反应:观察治疗后心律失常、肺部感染、凝血功能障碍等并发症。(4)疗效评判标准:参照毛海军^[4]文献资料拟定疗效评判标准,显效:1h 内患者症状完全缓解;好转:患者 6h 内症状缓解;疗效差:治疗 24h 后,患者仍有抽搐症状。

4. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 软件录用数据并进行统计学分析,GOS 评分、氧化应激水平等计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,治疗效果、不良反应等计数资料用[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗效果:观察组显效 30 例,好转 9 例,有效率 95.12%,明显高于对照组 80.49% ($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组治疗效果比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	好转	效差	有效率
观察组	41	30(73.17)	9(21.95)	2(4.88)	39(95.12)
对照组	41	15(36.59)	18(43.90)	8(19.51)	33(80.49)
χ^2		6.500			
<i>P</i>		<0.05			

2. GOS 评分:治疗前,观察组 GOS 评分 3.05±0.64,对照组 GOS 评分 3.04±0.62;治疗后,观察组 GOS 评分 4.68±0.24,对照组 GOS 评分 4.32±0.15。观察组 GOS 评分明显高于对照组($t=8.145$, $P<0.05$)。

3. 氧化应激水平:治疗前,两组 SOD、MDA、

AOPP、NO 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组氧化应激指标均明显改善,观察组 SOD 明显

高于对照组,MDA、AOPP、NO 明显低于对照组 ($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组治疗前后氧化应激指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别/例数	时间	SOD(U/ml)	MDA(μ mol/L)	AOPP(μ mol/L)	NO(μ mol/L)
观察组/41	入院时	102.32 $\pm$ 12.01	11.68 $\pm$ 1.53	16.32 $\pm$ 2.14	17.31 $\pm$ 2.68
	出院时	132.21 $\pm$ 15.16 ^{*#}	6.09 $\pm$ 0.72 ^{*#}	10.45 $\pm$ 1.24 ^{*#}	5.29 $\pm$ 0.62 ^{*#}
对照组/41	入院时	102.45 $\pm$ 11.65	11.62 $\pm$ 1.48	16.28 $\pm$ 2.22	17.28 $\pm$ 2.57
	出院时	118.23 $\pm$ 13.55 [*]	9.32 $\pm$ 1.12 [*]	12.52 $\pm$ 1.52 [*]	10.28 $\pm$ 1.35 [*]

与入院时比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组出院时比较,[#] $P < 0.05$

4. 不良反应:两组肺部感染、心律失常、凝血功能障碍等并发症比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者不良反应比较 [n (%)]

组别	n	肺部感染	心律失常	凝血功能障碍
观察组	41	5(12.20)	1(2.44)	1(2.44)
对照组	41	7(17.07)	3(7.32)	2(4.88)
χ^2		0.391	1.051	0.346
P		<0.05	<0.05	<0.05

讨 论

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是指癫痫连续发作之间意识未完全恢复又频繁再发,或者癫痫发作持续 30min 以上不能自行停止,具有极高的致残率及致死率^[5]。儿童由于脑功能发育不完善,SE 发作时危险性远大于成人,治疗原则为早期、快速、足量用药以终止癫痫发作^[6]。大脑高代谢状态及其引发的一系列不良反应是导致 SE 发作有儿童脑损伤严重的关键环节,寻找有效的治疗方式降低大脑氧耗是治疗及改变 SE 发作结局的重要一步^[7]。亚低温治疗的脑保护作用已经被公认,其作用机制主要包括以下几点:①人体体温每降低 1℃,脑细胞代谢率就降低 5%~7%,通过亚低温降低人体温度来间接降低脑组织氧耗、减少脑组织乳酸堆积;②有效抑制花生四烯酸的代谢反应,抑制并阻断氧自由基的生存,减轻脑水肿、保护血-脑脊液屏障;③减少脑神经细胞内的钙超载、阻断对神经元的毒性作用;④抑制兴奋性氨基酸的生成并减少其对脑组织的毒性作用;⑤减少脑细胞结构蛋白破坏;⑥减少脑神经细胞凋亡;⑦抑制脑组织的缺血缺氧及炎症反应^[8]。

将亚低温治疗应用于癫痫持续状态中已经获得较多学者的支持,但是目前报道的均是成人癫痫的治疗,对于儿童癫痫持续状态的治疗应用仍未见报道。

本次研究中,将癫痫持续状态儿童作为研究主体,重点分析亚低温治疗给其带来的临床效果^[9]。癫痫持续状态对患儿脑功能的损伤最大,故脑功能损伤程度也是左右 SE 治疗效果的最常用客观指标,本研究中,观察组患儿 GOS 评分高于对照组患儿,提示及时采用亚低温疗法可以有效保护患儿脑功能、减少神经元损伤。这也可以从两组治疗效果上得到证实。

癫痫持续状态发作时机体会产生大量的氧自由基,当其突破大脑屏障时会对神经元功能产生强烈冲击,是 SE 患儿脑损伤的重要环节之一^[10]。超氧化物歧化酶(SOD)是反应组织或血液中抗氧化能力的敏感度指标,与维生素、谷胱甘肽等共同构筑机体抗氧化防御系统,丙二醛(MDA)为自由基作用于脂类的产物,晚期氧化蛋白产物(AOPP)为自由基损伤蛋白质产物。研究表明,癫痫持续状态患者中 SOD 表达水平明显降低,MDA、AOPP、NO 表达异常增高^[11]。本研究中,观察组患儿血清 SOD 明显高于对照组,MDA、AOPP 水平低于对照组患儿,国内外研究者也有类似的文献报道,提示及时的亚低温治疗可以减少氧自由基产生,减少过度的氧化应激反应对患儿脑组织造成的损害作用^[12,13]。在亚低温对脑组织的功能保护作用以外,临床较多关注的还有此种治疗方式对患儿的安全性^[14]。本研究中两组患儿治疗期间发生心律失常、肺部感染、凝血功能障碍等并发症比较差异无统计学意义,说明亚低温治疗除了具有良好的脑保护作用外,还具有较高的治疗安全性。

综上所述,亚低温治疗有助于保护癫痫持续状态儿童脑功能,缓解全身氧化应激状态,减少不良反应发生概率,提高治疗效果。因受到样本对象来源与数量的限制,且缺乏对其可能作用机制的深入分析,可能会影响到所得结论的准确性,有待于今后扩大样本量开展研究。

参考文献

- 1 Yang X, Wang X. Potential mechanisms and clinical applications of mild hypothermia and electroconvulsive therapy on refractory status epilepticus[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(2): 135 - 144
- 2 Raspall - Chaure M, Chin RF, Neville BG, *et al.* The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review[J]. *Epilepsia*, 2007, 78(9): 1650-1663
- 3 王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 228
- 4 毛海军. 亚低温联合地西洋治疗癫痫持续状态疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(21): 155
- 5 Yang X, Wang X. Potential mechanisms and clinical applications of mild hypothermia and electroconvulsive therapy on refractory status epilepticus[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(2): 135 - 144
- 6 杨巧梅, 韦耀刚, 韦转霞, 等. 重型颅脑损伤早期亚低温治疗时机的临床研究[J]. *甘肃医药*, 2012, 31(3): 207 - 211
- 7 田元元, 黄希顺, 陈晨, 等. 左乙拉西治疗部分性发作癫痫持续状态 2 例报告并文献复习[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9(3): 265 - 266
- 8 王多彬, 蒋永明, 刘文科. 重型颅脑损伤的亚低温治疗体会[J]. *四川医学*, 2012, 33(2): 246 - 250
- 9 Coppo A, Beretta S, Sulmina E, *et al.* Multimodal neurological approach can lead the treatment in postcardiac arrest persistent refracto-

- rystatus epilepticus[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2015, 81(6): 645 - 649
- 10 杨永辉, 王新军, 谢井伟, 等. 手术治疗的难治性颞叶癫痫患者血清晚期氧化蛋白产物水平的临床意义[J]. *中华脑科疾病与康复杂志: 电子版*, 2014, 4(1): 59 - 61
- 11 Wilkes R, Tasker RC. Intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus in children: systematic literature search of midazolam and anesthetic therapies[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(7): 632 - 639
- 12 Accardo J, De Lisi D, Lazzerini P, *et al.* Good functional outcome after prolonged postanoxic comatose myoclonic status epilepticus in a patient who had undergone bone marrow transplantation[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2013, 2013: 872127 - 872127
- 13 母得志. 新生儿缺氧缺血性脑病的早期治疗[J]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2014, 10(1): 1 - 4
- 14 Shein SL, Reynolds TQ, Gedela S, *et al.* Therapeutic hypothermia for refractory status epilepticus in a child with malignant migrating partial seizures of infancy and SCN1A mutation: a case report[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2012, 2(3): 144 - 149

(收稿日期: 2015 - 10 - 30)

(修回日期: 2015 - 12 - 10)

氢吗啡酮复合右美托咪定在胸腔镜下肺叶切除术镇痛的临床效果

周俊辉 孟宪慧

摘要 **目的** 评价氢吗啡酮复合右美托咪定在胸腔镜下肺叶切除术患者术后镇痛中的临床效果。**方法** 选取择期拟行胸腔镜下肺叶切除术的患者 120 例, 采用随机数字表法分为 3 组, 每组 40 例: A 组患者术毕给予舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行术后镇痛; B 组患者术毕给予舒芬太尼 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 氢吗啡酮 0.15 mg/kg 进行术后镇痛; C 组患者术毕给予舒芬太尼 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 氢吗啡酮 0.15 mg/kg + 右美托咪定 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行术后镇痛。3 组术后镇痛泵总量为 100 ml , 持续镇痛量 2 ml/h , 单次负荷剂量 2 ml , 锁定时间 15 min 。分别于术前 (T_0)、术后 2 h (T_1)、4 h (T_2)、8 h (T_3)、12 h (T_4)、24 h (T_5) 及 48 h (T_6) 时记录 3 组患者心率 (HR)、平均动脉压 (MAP)、血氧饱和度 (SpO_2) 及呼吸频率 (RR); 记录 3 组患者 $T_1 \sim T_6$ 时疼痛视觉模拟评分 (VAS) 及 Ramsay 镇静评分; 记录 3 组患者术后 48 h 内单次自控镇痛 (PCA) 平均按压次数及不良反应发生率。**结果** B 组和 C 组患者 $T_1 \sim T_6$ 时 HR、MAP 均较 A 组更平稳, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。B 组和 C 组患者 $T_1 \sim T_3$ 时的 VAS 和 Ramsay 镇静评分均低于 A 组 ($P < 0.05$), 且 C 组患者 $T_1 \sim T_3$ 时的 VAS 和 Ramsay 镇静评分均低于 B 组 ($P < 0.05$)。B 组和 C 组患者术后 48 h 内的 PCA 平均按压次数低于 A 组, 而 C 组患者术后 48 h 内的 PCA 平均按压次数低于 B 组 ($P < 0.05$)。B 组和 C 组患者的总不良反应发生率显著低于 A 组 ($P < 0.05$)。**结论** 氢吗啡酮复合右美托咪定应用于胸腔镜下肺叶切除术患者的术后镇痛效果较好, 可减少舒芬太尼的用量, 且不良反应较少, 安全性较高。

关键词 氢吗啡酮 右美托咪定 术后镇痛 肺叶切除术 视频辅助胸腔镜

中图分类号 R614

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.032

作者单位: 450000 郑州, 河南省胸科医院麻醉科

通讯作者: 周俊辉, 电子信箱: zhounjunhui1985@126.com