

文章编号: 1672-3384 (2004)-06-0021-04

癫痫持续状态的诊疗进展

【作者】 刘凤君 王薇薇 吴逊
北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R742.1

【文献标识码】 B

癫痫持续状态是神经内科常见的急症之一, 作为一个神经内科医生应掌握癫痫持续状态的处理原则。大多数癫痫持续状态的发作不超过 2~3min。发作超过 5min 就有很高的机会进展到癫痫状态, 因此早期治疗至关重要。

1 癫痫持续状态的定义及发展历史

1903 年 Clark and Prout 首先提出癫痫持续状态的定义: 癫痫持续状态是指癫痫的严重程度, 一次发作后短时间内另一次发作, 两次发作间持续昏迷及衰竭状态。

1964 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 建议癫痫持续状态的定义: 发作持续足够长的时间或频繁的发作形成固定的、长时间的癫痫状态。

1981 年国际抗癫痫联盟提议癫痫持续状态为: 发作持续足够长的时间或发作频繁以至于两次发作间意识状态无恢复。

1993 年美国 EFA (Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus) 推荐的定义为: 癫痫持续状态是两次或两次以上的发作意识状态没有恢复或一次发作超过 30min。

1999 Lowenstein 和 Bleck 认为, 癫痫持续状态是指: 任何发作持续超过 5min 或两次及两次以上的发作, 发作间意识状态恢复不完全。

很多学者认为, 全面型惊厥发作持续 5min 就应考虑为癫痫持续状态。

所以癫痫持续状态的定义包含 3 种情况: ①多次发作, 两次发作间意识障碍不恢复超过 30min 以上或发作持续 30min 以上。②连续的惊厥发作超过

5min。③1h 内 3 次孤立的惊厥发作。

2 癫痫持续状态的分类

癫痫持续状态是发作的一种特殊情况。其分类为:

2.1 全面性发作癫痫持续状态

2.1.1 惊厥持续状态 (GCSE) ①原发性全面性癫痫持续状态, 强直-阵挛性, 肌阵挛性, 阵挛-强直-阵挛性。②继发性全面性癫痫持续状态, 部分性继发全面性癫痫持续状态, 强直癫痫持续状态。

2.1.2 非惊厥持续状态 ①典型失神癫痫持续状态。②非典型失神癫痫持续状态。③失张力癫痫持续状态。④全面性惊厥持续状态治疗后的非惊厥持续状态。

2.2 部分性运动发作持续状态

2.2.1 单纯部分性癫痫持续状态 (SPSE) ①典型的。②超过 1h 的部分性运动发作 (EPC)。

2.2.2 复杂部分性癫痫持续状态 (CPSE)。

2.3 新生儿癫痫持续状态

癫痫持续状态超过 60min 死亡率为 32%, 短时间癫痫持续状态死亡率 2.7%。70% 的成人癫痫持续状态的死亡与缺氧有关。以强直阵挛持续状态最为常见, 后果最为严重, 以下着重介绍。

3 强直阵挛持续状态

发生率占癫痫的 2%~6%, 占癫痫状态的 85%, 死亡率达 10%~20%。强直阵挛持续状态发生的诱因有: 饮酒, 突然停用抗癫痫药, 医源性因素, 感染, 发烧, 低血糖等。少数病人无诱因。

3.1 成人癫痫持续状态的诱因 (见表 1):

表1 成人癫痫持续状态的诱因

诱因	百分比 (%)
停用抗癫痫药物	25
突然戒酒	25
脑血管病: 中风, 缺氧, 出血	22
代谢因素: 急性脑病例如低血糖症, 全身感染	22
外伤	15
药物中毒	15
中枢神经系统感染	12
肿瘤	8
先天疾病	8
特发性, 无原因	30

当发作超过 30~60 min, 中枢神经系统受损可导致血管扩张, 破坏血脑屏障(BBB)产生高颅压, MRI 检查可显示局部水肿及神经元丧失, 尤其见于海马。

3.2 强直阵挛持续状态的治疗

包括 3 方面: 对症处理, 中止发作, 寻找病因。

3.2.1 对症处理 (Take care ABCs) 对于癫痫持续状态的患者, 首先要保证生命体征平稳, 包括: 保证呼吸道通畅 (氧气和通气), 开放静脉, 保证循环通路。发作时注意不要搬动病人以免引起外伤如肩关节脱位。同时应作 CT/MRI 除外出血、感染、动静脉畸形及肿瘤; 腰穿除外中枢神经系统感染; 血培养排除败血症等等。这些处理措施可用英文 ABCs 来代表以方便记忆:

A: Airway Control 通气调节, 使用标准技术

Anesthesia Equipment 麻醉设备, 口或鼻的通气, 气管插管, 喉镜, 药物, 氧气。

Aspiration Equipment 抽吸设备, 导尿管, 适当大小的吸管和连接。

B: Breathing Control 呼吸调节, 有效的供氧通气。

C: Circulation Control 循环调节, 及早开放静脉, 维持生命体征, 减少缺血血症的心脏损害。

Clinical Investigations 临床检查, 包括抗癫痫药物的浓度、其他适当的相关的实验室检查、血氧饱和度。

Consultations 会诊, 组织由神经科医师参加的会诊。

D: Disability Evaluation 机能障碍的评价。

Dextrostix 应用血糖检查试纸, 检测血糖, 评价低血糖是发作的可能原因还是结果。

Diazepam or Lorazepam 安定或罗拉方案。

Dilantin 苯妥英或苯巴比妥方案

E: Expose 暴露, 脱衣以确定外伤及有诊断意义的皮损。

Examine 检查有无继发的改变。

Electrolytes 电解质和其他的实验室检查。

F: Family Interface 和其家属面谈以获得支持及家族史资料。

G: Graduated Therapies 分级治疗, 如果对一线药物无反应, 则考虑加药治疗。

H: Historical Documentation and Clarification 获得和证实既往的资料。

I: Investigations 调查下列资料

Injury 损伤, CT 及非意外的外伤的影像学检查。

Infection 如果需要则做腰穿做脑脊液、血、尿培养。

Ingestion 摄入。药物和毒理学因素。

3.2.2 中止发作 由于癫痫持续状态的死亡率较高, 因此及时中止发作非常重要, 可按以下步骤进行:

①如果发作超过 2min, 则: 检查血电解质, 血象, 血钙, 血镁, BUN, 肝功, 抗惊厥药物血浓度及作必要的毒理学检查。怀疑低血糖则给予 50%葡萄糖静脉推注。给予 Vitamin B₁ 100 mg 静脉推注。②如果发作超过 5min 则给予安定 0.25 mg/kg 静推或罗拉 (Lorazepam) 0.1mg/kg 静推。如发作持续可重复使用。安定脂溶性非常强, 作用非常迅速, 但作用时间短。虽然罗拉的消除半衰期非常短, 但是它在脑中的有效半衰期较长。也可以给予磷化苯妥英钠负荷量 20 mgPE/kg (磷化苯妥英钠以苯妥英等剂量 PE 表示) 静脉滴注, 不超过 150mg/min。最常见的副作用是紫色手套综合征 (purple glove syndrome)、低血压和心律失常。可在进行下一步治疗前再给 5mg/kg。另一种选择是静脉应用丙戊酸, 已被证明安全有效, 不会引起呼吸抑制和意识障碍。以 25mg/kg 负荷量的丙戊酸静脉滴注, 滴速为 3~

6mg/(kg·min) 形成血药浓度为接近 130mcg/mL。然后以 1~2mg/(kg·h) 静脉维持。③如果发作依然持续就进入难治性癫痫状态, 应复习实验室检查结果并纠正任何不正常情况。准备气管插管并进行 EEG 监测并给予: 经典的方法是给予苯巴比妥 (Phenobarbital) 20mg/kg 负荷量静滴, 滴入速度为 50~100mg/min, 而后给予 0.5~5mg/(kg·h) 静滴维持, 由于苯巴比妥可引起严重的低血压, 所以现在的治疗常采用咪唑安定 (Midazolam) 或异丙酚 (Propofol)。咪唑安定 0.15~0.20mg/kg 负荷剂量然后 0.06~1.1mg/(kg·h) 或 0.1~0.6mg/(kg·h) 静滴维持, 这样的剂量很少引起呼吸抑制。异丙酚 (Propofol) 1~2mg/kg 负荷剂量, 然后 3~10mg/(kg·h) 静滴以达到 EEG 没有放电或形成爆发抑制模式。④如果采取上述步骤后仍然不能控制, 则采用全身麻醉。在发作停止 12~24h 后可停用静脉用抗癫痫药物。

3.2.3 确定和治疗可能存在的病因 (如感染、中毒) 在有效控制癫痫持续状态发作之后, 应积极寻找可能存在的病因, 按照以下步骤进行, 以英文惊厥 “Convulsions” 来代表各个步骤:

- C: Compliance 依从性。依从性差是反复发作的最常见原因。
- O: Onset 发病。发病时间对于弄清发作的持续时间和继发后果是非常重要的。
- N: Natural History 自然史。了解对于控制既往癫痫状态发作采取什么样的急诊干涉措施。
- V: Vomiting 呕吐史。从病史上看, 弄清病人在发作期间是否有呕吐非常重要, 可判断误吸的可能性。
- U: Underlying Diseases 基础疾病。确认存在的早期基础疾病, 这些疾病可能造成发作或难治性癫痫。
- L: Last Meal 最后一餐的时间。评价呕吐和误吸的风险。
- S: Serum Level 血清药物浓度。明确最近应用的抗癫痫药物和血浓度。

- I: Infection Status 感染状态或摄入。任何提示感染或中毒病因的症状和体征。
- O: Oxygenation Status 氧合状态。了解发作期间低氧血症期有无任何延长。
- N: Neonatal History 新生儿病史。是否有出生创伤、先天感染或代谢疾病。
- Non-Accidental Trauma 非意外的创伤。是否有提示儿童受虐待病史。
- S: Seizure Stimuli 发作诱发因素。是否有已知诱发因素如过度换气、应激或发热。
- Sensitivities or Allergies 过敏或变态反应。是否有任何已知的药物过敏, 尤其是对抗惊厥药过敏。

4 部分性运动发作持续状态

部分性运动发作持续状态 (局限性癫痫持续状态) 控制发作的治疗与强直阵挛持续状态相同, 但要特别寻找病因。

5 非惊厥持续状态

非惊厥持续状态: 持续的意识 and 行为改变伴有相应的 EEG 异常, 超过 30min, 或反复的行为异常发作, 间歇期意识和 EEG 异常超过 30min 仍不恢复。治疗与强直阵挛状态相同, 预后较好。

【参考文献】

- [1] Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, 1999, 40 (1): 120~122
- [2] DeToledo JC, Lowe MR. Seizures, lateral decubitus, aspiration, and shoulder dislocation: Time to change the guidelines? *Neurology*, 2001, 56 (3): 290~313
- [3] Schmidt D. Benzodiazepines: Diazepam. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. NY: Raven Press, 1995, 705~724
- [4] Bleck TP. Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia*, 1999, 40 (Suppl.): S59~S63; discussion S64~S66
- [5] O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, et al. Incidence and clinical

(下转第 31 页)

- [8] Bryan Toole. Hyaluronan in Morphogenesis and Tissue Remodeling. Science of Hyaluronan Today, 1998
- [9] Sakakibara Y, Miura T, Iwata H, et al. Effect of high-molecular-weight sodium hyaluronate on immobilized rabbit knee. Clin Orthop Res, 1994, 299: 282 ~ 292
- [10] Johnson P, Maiti A, Brown KL, Li R. A role for the cell adhesion molecule CD44 and sulfation in leukocyte-endothelial cell adhesion during an inflammatory response? Biochem Pharmacol, 2000 Mar 1, 59 (5): 455 ~ 465 (medline)
- [11] Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. Matrix Biol, 2002 Jan, 21 (1): 25 ~ 29 (medline)
- [12] Patrick I Condon, Charles G McEwen, Mark Wright, et al. Double blind, randomized, placebo controlled, crossover, multi-centre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. British Journal Of Ophthalmology, 1999, 83: 1121 ~ 1124
- [13] Takashi HAMANO, Koji HORIMOTO, et al. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. Jpn J Ophthalmol, 1996, 40: 62 ~ 65
- [14] 张丽荣, 冷玉敏, 贺艳丽, 等. 眼用溶液的载体——玻璃酸钠的作用机理和应用. 中国生化药物杂志, 1999, 20: 251 ~ 253
- [15] Saettone MF, Giannaccini B, Chetoni MT, et al. Evaluation of high- and low-molecular-weight fractions of sodium hyaluronate and an ionic complex as adjuvants for topical ophthalmic vehicles containing pilocarpine. Int J Pharm, 1991, 7: 131
- [16] Saettone MF, Chetoni P, Torracca MT, et al. Evaluation of muco-adhesive properties and in vivo activity of ophthalmic vehicles based on hyaluronic acid. Int J Pharm, 1989, 51: 203 ~ 212
- [17] Park K, Robinson JR. Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery: method to study bioadhesion. Int J Pharm, 1984, 19: 107 ~ 127
- [18] Stephanie F. Bernatchez, Ola Camber, et al. Use of hyaluronic acid in ocular therapy. Biopharmaceutics of ocular drug delivery. 1993, 109 ~ 115
- [19] 成立军, 舒东, 等. 含玻璃酸钠的毛果芸香碱滴眼液. 中国生化药物杂志, 2000, 21 (3): 145
- [20] 田野青, 张雁冰. 捷普滴眼液治疗病毒性角膜炎的临床观察. 中国生化药物杂志, 1998, 19: 309
- [21] 庄铭忠. 正大维他滴眼液治疗结膜炎的临床观察. 中国生化药物杂志, 1998, 19: 332
- [22] 张钧寿主编. 药剂学. 北京: 中国医药科技出版社, 1996, 98
- [23] Yamamoto H. Development and treat roles of our digestive hyaluronic acid. Fragrance J, 1998, 26: 70 ~ 75

(上接第 23 页)

- consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. Neurology, 1998, 51 (4): 1034 ~ 1039
- [6] Foldvary N. and Wyllie E. Epilepsy (Chapter 52). In: Goetz, Textbook of Clinical Neurology, 1st ed. Copyright (c) W. B. Saunders Company press, 1999, p1679
- [7] Commission on Terminology ILAE, Epilepsia, 1964, 5: 297 ~ 306
- [8] Strange G, et al. APLS: the pediatric emergency medicine course. Dallas: American College of Emergency Physicians, 1998
- [9] Bishop-Kurylo D, Masiello M. Pediatric resuscitation: development of a mock code program and evaluation tool. Pediatr Nurs, 1995, 21: 333 ~ 336
- [10] Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. Neurology, 2000 Sep, 12, 55 (5): 722 ~ 724
- [11] Venkataraman V, Wheless JW. Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. Epilepsy Res, 1999 Jun, 35 (2): 147 ~ 153
- [12] Limdi NA, Faught E. The safety of rapid valproic acid infusion. Epilepsia, 2000 Oct, 41 (10): 1342 ~ 1345
- [13] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med, 1998 Apr 2, 338 (14): 970 ~ 976
- [14] Fountain NB, Adams RE. Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus. Clin Neuropharmacol, 1999 Sep-Oct, 22 (5): 261 ~ 267
- [15] Ramsay RE. Treatment of status epilepticus. Epilepsia, 1993, 34 (Suppl.): S71 ~ S81
- [16] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 1981 Aug, 22 (4): 489 ~ 501.
- [17] Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. JAMA, 1993 Aug 18, 270 (7): 854 ~ 859