

• 临床经验 •

超难治性癫痫持续状态并昏迷患者的救治体会

谢文杰 王璐 黄科生 田建国

武汉大学人民医院重症医学科, 湖北武汉 430060

通信作者: 田建国, Email: 410669243@qq.com

【摘要】 目的 探讨咪达唑仑联合阿曲库铵治疗超难治性癫痫持续状态(SRSE)并昏迷的有效性及临床预后。**方法** 武汉大学人民医院重症医学科 2018 年 5 月收治 1 例 SRSE 患者,对其症状、体征、实验室检查及治疗过程进行总结,结合文献复习分析治疗过程及预后。**结果** 24 岁男性患者发热 4 d 后出现抽搐,入院时检查血常规、血生化、凝血功能及感染指标基本正常,脑脊液未见明显异常,血中病原微生物检查提示有病毒感染的可能。脑电图(EEG)提示病变累及右侧额极-额区-颞区。头颅核磁影像(MRI)提示鼻窦炎及脑膜、海马感染可能。采用多种抗癫痫药物治疗后抽搐仍不能控制,联合咪达唑仑及阿曲库铵治疗后抽搐才得以控制,并给予抗病毒、糖皮质激素、免疫球蛋白及预防并发症等治疗。43 d 后患者意识恢复,肌力逐渐改善。**结论** 咪达唑仑联合阿曲库铵控制 SRSE 并昏迷患者是有效的,并可减轻后遗症。

【关键词】 超难治性癫痫持续状态; 昏迷; 咪达唑仑; 阿曲库铵; 意识恢复

基金项目: 湖北省自然科学基金(2018CFB216)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.026

Experience in rescue and treatment of patients with super-refractory status epilepticus and coma Xie Wenjie, Wang Lu, Huang Kesheng, Tian Jianguo

Department of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Corresponding author: Tian Jianguo, Email: 410669243@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and prognosis of using midazolam combined with atracurium for treatment of a patient with super-refractory status epilepticus (SRSE) and coma. **Methods** A case of SRSE and coma admitted to the Department of Critical Care Medicine of Renmin Hospital of Wuhan University in May 2018 was enrolled. The symptoms, signs, laboratory examinations and treatment process were summarized, and combined with the literature review, the therapeutic course and prognosis were analyzed. **Results** A male patient, 24 years old, had convulsions after 4-day fever, blood routine, blood biochemistry, coagulation function and infection indexes were basically normal on admission. There was no obvious abnormality in cerebrospinal fluid examination; blood pathogenic microorganism examination suggested that viral infection possibly occur. Electroencephalogram (EEG) showed that the lesions involved the right frontal pole-frontal area-temporal area; cranial magnetic resonance imaging (MRI) suggested that sinusitis and meningeal and hippocampal infections might be present. Although several antiepileptic drugs had been used, the convulsions could not be controlled, after combined with the application of midazolam and atracurium, the convulsions were controlled, in the mean time, antiviral drug, glucocorticoid and immunoglobulin and therapies for prevention of complications were applied. Forty-three days later, the patient's consciousness was recovered and muscle strength was gradually improved. **Conclusion** The combination of midazolam and atracurium is effective for controlling epileptic activities and alleviating sequelae in patients with SRSE and coma.

【Key words】 Super-refractory status epilepticus; Coma; Midazolam; Atracurium; Consciousness recovery

Fund program: Hubei Science and Technology Plan Project (2018CFB216)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.026

癫痫持续状态是指癫痫临床发作或脑电图提示痫样放电持续 5 min 及以上或癫痫反复发作持续 5 min 以上,在两次癫痫发作期间意识未恢复至基线水平又频繁再发癫痫^[1],其发病率和病死率均较高,约 30%~40% 的患者会发展成为难治性癫痫持续状态(RSE),且病死率约为 19%~67%^[2]。RSE 是给予初始剂量的苯二氮草类药物继而联合一种抗癫痫药物治疗失败的癫痫持续状态^[2]。超难治性癫痫持续状态(SRSE)是尽管采用全身麻醉药物治疗癫痫持续状态超过 24 h 或更长时间,癫痫临床发作或脑电图痫样放电仍无法终止或发作已终止但维持麻醉剂减量过程中再次复发^[3]。现将本院收治的 1 例 SRSE 患者的诊治经过报告如下。

1 病例介绍

患者男性,24 岁,体质量 70 kg,因“头痛发热 4 d,意识障碍伴抽搐 6 h”入院。于 2018 年 5 月 23 日无明显诱因出现头痛发热,无咳嗽、咳痰、呕吐、腹痛腹泻,未给予特殊治疗。5 月 26 日晚突发意识障碍、抽搐,发作时牙关紧闭、口吐白沫,伴小便失禁,约 15 min 后症状稍缓解无明显肢体偏

瘫,于当地医院就诊,行头颅 CT 检查未见明显出血。因再发抽搐静脉推注(静推)地西洋注射液后于 5 月 27 日凌晨转入武汉大学人民医院。患者既往无特殊病史。

入院查体:血压(BP)125/83 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),呼吸频率 23 次/min,脉搏 108 次/min,体温 37.8 ℃,意识模糊,烦躁,查体不合作,双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射存在;心率 108 次/min,律齐,双肺未闻及干湿啰音,腹软;颈项强直 3 横指,双侧鼻唇沟对称,四肢肌张力和腱反射正常,轻瘫试验阴性,病理征阴性,Kernig 征和 Brudzinski 征检查不配合。

血常规、血生化、凝血功能及感染指标基本正常;腰椎穿刺示脑脊液清亮,压力 190 mmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa);脑脊液常规检查:白细胞 12×10⁶/L,红细胞 1×10⁶/L,中性粒细胞比例 0.50,淋巴细胞比例 0.41,单核细胞比例 0.09;脑脊液生化检查:葡萄糖 2.68 mmol/L,蛋白定量 0.45 g/L,氯化物 119 mmol/L;脑脊液培养正常;抗酸染色、墨汁染色阴性;脑脊液结核基因、TORCH〔弓形虫

(T)、其他病原微生物(O)、风疹病毒(R)、巨细胞病毒(C)、单纯疱疹(H))未见异常;脑脊液自身免疫抗体阴性,脑脊液及血寡克隆免疫球蛋白 G(IgG)区带阴性;血 TORCH:巨细胞病毒 IgM28.75 AU/mL(↑),风疹病毒 IgG 59.19 AU/mL(↑),巨细胞病毒 IgG 234.68 kU/L(↑),单纯疱疹病毒 I 型 IgG 184.72 AU/mL(↑),余为阴性。

头颅磁共振成像(MRI)示:①脑膜强化较明显,怀疑为感染性病变可能;②双侧海马稍肿胀,建议行磁共振波谱成像(MRS)排除海马炎可能;③鼻窦炎。

脑电图示:背景节律慢化,全导可见大量 θ 、 δ 波弥漫性活动,发作间期右侧额极-额区-颞区可见大量癫痫样阵发性或连续性发放。

入院诊断“病毒性脑炎,癫痫”。入院后给予抗病毒联合抗感染药物,甲泼尼龙、丙种球蛋白调节免疫功能,并静脉注射(静注)及口服丙戊酸钠和拉莫三嗪抗癫痫。患者仍有癫痫大发作,因此加用氯硝西泮口服,并在发作时给予地西洋注射液;但患者癫痫大发作频率增加,表现为全身抽搐、双目上翻、口吐白沫。6月3日夜问患者癫痫大发作,加大丙戊酸钠用量,静注地西洋 10 mg,但癫痫未能控制;静注咪达唑仑 10 mg,癫痫仍发作,重复给予咪达唑仑 10 mg,癫痫仍未控制;持续静脉滴注(静滴)丙戊酸钠及地西洋,患者抽搐持续 1 h 余不能控制,转入重症医学科。

入科时,患者昏迷,格拉斯哥昏迷评分(GCS)3分,全身抽搐,考虑为 RSE,呼吸机峰压报警,静注咪达唑仑 10 mg 及阿曲库铵 25 mg 患者抽搐控制。因缺乏床旁脑电图机未能监测脑电图,给予地西洋 $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、咪达唑仑 $0.09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、丙泊酚 $1.79 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,口服丙戊酸钠及左乙西坦,肌肉注射(肌注)苯巴比妥,患者仍频发全身抽搐,加用阿曲库铵 $5.95 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,患者抽搐仍未能控制。6月19日停用地西洋及丙泊酚,给予咪达唑仑 $0.21 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 联用阿曲库铵 $5.95 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,口服丙戊酸钠及左乙西坦,肌注苯巴比妥,抽搐控制,仍有嘴角抽动,瞳孔对光反射存在,肌松剂减量仍间断全身抽搐。维持治疗至 7 月 10 日,患者刺痛可皱眉,逐渐停用肌松剂及减少咪达唑仑剂量。7月12日患者意识恢复,可部分遵嘱,至 7 月 17 日停用咪达唑仑,逐渐停用苯巴比妥,静注丙戊酸钠,口服丙戊酸钠、左乙西坦、卡马西平。患者仍有间断抽搐,每日发作数次不等,每次持续几秒至十几秒,无意识改变。8月8日转出重症医学科。并发症主要是肺部感染、多重耐药菌感染、右下肺不张,根据药敏调整抗菌药物用药,并行纤维支气管镜检查吸出大量脓痰,通气改善。

2 讨论

本例患者出现癫痫持续状态,给予地西洋、咪达唑仑、丙泊酚等药物联合治疗,超过 24 h 癫痫持续状态未能有效控制,故考虑 SRSE。Hocker 等^[4]研究显示,心肺并发症和麻醉昏迷时间延长与 RSE 预后不良有关;RSE 管理要求“三位一体”:①控制癫痫发作;②识别及处理潜在病因;③预防、识别和管理系统并发症。

Tian 等^[5]研究显示,急性脑炎是 SRSE 的重要病因。针对本例患者给予抗病毒、甲泼尼龙和丙种球蛋白冲击治疗,随后激素逐渐减量,未采用血浆置换,期间癫痫控制不理想,重复使用丙种球蛋白冲击 1 次。早期足量麻醉药物对 RSE 控制是有利的,可阻断兴奋毒性介导的细胞死亡,但需要持

续监测脑电图,麻醉药应当使用到脑电癫痫抑制或处于爆发抑制模式,爆发抑制模式维持 24 h 后可减少或停用麻醉药。Fernandez 等^[6]研究显示,停用麻醉药后大剂量咪达唑仑癫痫再发率及出院病死率较小剂量降低。中国专家共识指出,咪达唑仑持续静脉泵注最大可达 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[7]。但 Sutter 等^[8]研究显示,麻醉药物的使用也可增加 RSE 患者死亡风险。Marchi 等^[9]研究证实,麻醉药诱导昏迷组住院时间、感染率及病死率较非昏迷组升高。本例患者咪达唑仑剂量加倍后癫痫发作频率及幅度明显减少,但没有进行脑电图监测,如继续加大咪达唑仑剂量可能会增加患者麻醉昏迷时间及死亡风险。也有研究提出,用药达到脑电爆发抑制或等电位背景抑制与 RSE 的不良预后有关^[10]。在没有脑电图监测情况下,大剂量使用麻醉药物达到脑电抑制是危险的。本例患者在使用大剂量咪达唑仑后抽搐明显控制,同时使用小剂量阿曲库铵减少抽搐对心、肺、肾等器官功能的影响,达到保护各器官功能的作用。同时,抗癫痫药物(丙戊酸钠、左乙西坦、卡马西平、苯巴比妥)的使用有利于缩短癫痫持续时间。考虑长期大量使用丙泊酚可能导致输注综合征及心血管抑制,本例患者停用丙泊酚后加大咪达唑仑用量,逐渐停用苯巴比妥,减少远端肢体的进行性挛缩。对于 SRSE 患者并发症的管理尤其重要,本例患者经多次纤维支气管镜检查吸出大量脓痰,根据药敏结果调整抗菌药物应用后呼吸功能明显改善。而且适度抗凝、脱水、物理锻炼、低温脑保护、肠内营养及充足能量支持等有助于 SRSE 患者恢复。

Bausell 等^[11]研究显示,RSE 患者昏迷 4 个月后步态和认知逐渐恢复,也有其他一些研究提示数周至数月 RSE 医源性昏迷患者预后良好;采用氯胺酮及生酮、亚低温等方法治疗 SRSE 取得良好效果。因此,对于无明确严重脑损伤患者,应当更加充满信心,积极治疗 RSE 或 SRSE。

参考文献

- [1] Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus [J]. *Neurocrit Care*, 2012, 17 (1): 3-23. DOI: 10.1007/s12028-012-9695-z.
- [2] Kang BS, Jung KH, Shin JW, et al. Induction of burst suppression or coma using intravenous anesthetics in refractory status epilepticus [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22 (5): 854-858. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.11.007.
- [3] Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation [J]. *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 8: 53-56. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03238.x.
- [4] Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, et al. Predictors of outcome in refractory status epilepticus [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70 (1): 72-77. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.578.
- [5] Tian L, Li Y, Xue X, et al. Super-refractory status epilepticus in West China [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132 (1): 1-6. DOI: 10.1111/ane.12336.
- [6] Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus [J]. *Neurology*, 2014, 82 (4): 359-365. DOI: 10.1212/WNL.000000000000054.
- [7] 中国医师协会神经内科学分会癫痫专委会.成人全面性惊厥性癫痫持续状态治疗中国专家共识 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45 (1): 1-4. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.001.
- [8] Epilepsy Committee of Neurology Branch of Chinese Physicians Association. Consensus of Chinese experts on the treatment of adult generalized convulsive status epileptic disorder [J]. *J Int Neurol Neurosurg*, 2018, 45 (1): 1-4. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.001.
- [9] Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study [J]. *Neurology*, 2014, 82 (8): 656-664. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000009.
- [10] Marchi NA, Novy J, Faouzi M, et al. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (5): 1003-1009. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000881.
- [11] Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (cool kids): a phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (6): 546-553. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70077-2.
- [12] Bausell R, Svoronos A, Lennihan L, et al. Recovery after severe refractory status epilepticus and 4 months of coma [J]. *Neurology*, 2011, 77 (15): 1494-1495. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318232abc0.

(收稿日期: 2018-12-20)