

热性惊厥患儿应用小儿牛黄清心散对其脑电图异常率及血清肌酸激酶脑型同工酶水平的影响

林媛

【摘要】 **目的** 探讨热性惊厥患儿应用小儿牛黄清心散对其脑电图异常率及血清肌酸激酶脑型同工酶(CK-BB)水平的影响。**方法** 选择 2019 年 4 月—2021 年 4 月在本院确诊的 108 例热性惊厥患儿作为研究对象,采用随机数表法分为观察组和对照组两组,每组各 54 例。对照组患者给予常规治疗手段,观察组在对照组的基础上添加小儿牛黄清心散,均持续治疗 1 周。观察两组患儿临床疗效。分别于治疗前后,治疗前、治疗 3 d 后、治疗 7 d 后抽取患儿的血清标本采用酶联吸附法检测患儿的 CK-BB 和血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平;利用脑电图观察患儿在治疗前后的脑电图异常率;观察两组患儿临床症状和体征的消失时间。观察两组患儿在治疗期间发生的不良反应情况。**结果** 观察组治愈率明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义(83.33% vs 64.81%)($P < 0.05$)。治疗 3 d 后的血清 CK-BB 和血清 NSE 与对照组相比无明显差异($P > 0.05$),治疗 7 d 后,观察组患儿的血清 CK-BB 和血清 NSE 明显低于对照组,且两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿在治疗 3 d 后的脑电图异常率与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 7 d 后,观察组患儿的脑电图异常率明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患儿的惊厥复发率、发热持续时间以及精神恢复时间均低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿在治疗期间仅发生 3 例不良反应,其中观察组呕吐 1 例,腹泻 1 例,对照组呕吐 1 例,两组比较差异无统计学意义(3.70% vs 1.85%)($P < 0.05$)。**结论** 小儿牛黄清心散可以降低热性惊厥患儿的脑电图异常率和血清 CK-BB、NSE 的水平,减轻患儿的中枢神经损伤,改善患儿预后,且安全性好。

【关键词】 热性惊厥; 小儿牛黄清心散; 脑电图异常; 血清肌酸激酶脑型同工酶水平

[中图分类号] R720.597 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.010

The influence of Xiaoe Niuhuang Qingxin powder on the abnormal rate of EEG and the level of serum creatine kinase brain type isoenzyme in children with febrile convulsion Lin Yuan. EEG room, affiliated hospital of Putian University, Putian, Fujian, 351100, China.

【Abstract】 Objective To explore the effect of Niuhuang Qingxin powder on the abnormal rate of EEG and the level of serum creatine kinase brain type isoenzyme (CK-BB) in children with febrile convulsion. **Methods** 108 children suffered from febrile seizures, those were diagnosed in our hospital from April 2019 to April 2021, were selected as study subjects. According to random number table method they were divided into observation group and control group, with 54 cases in each group. The patients in the control group were given routine treatment, and the patients in the observation group administrated with Xiaoe Niuhuang Qingxin powder on the basis of the control group. All patients were treated for 1 week. The clinical effects of the two groups were observed. Serum samples of the children were taken at before and after treatment, 3 days after treatment and 7 days after treatment, and the levels of CK-BB and serum neuron specific enolase (NSE) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. EEG was used to observe the abnormal rate of EEG before and after treatment. The disappearance time of clinical symptoms and signs was observed. The adverse reactions of the two groups of children during treatment were observed. **Results** The cure rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the difference between the two groups was statistically significant (83.33% vs 64.81%) ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum CK-BB and serum NSE between the observation group and the control group after 3 days of treatment ($P > 0.05$). After 7 days of treatment, the serum CK-BB and serum NSE of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the abnormal rate of EEG between the observation group and the control group after 3 days of treatment ($P > 0.05$). After 7 days of treatment, the abnormal rate of EEG in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The recurrence rate of convulsion, fever duration and mental recovery time of children in the observation group were lower than those in the control group, and the differences between the two groups were

statistically significant ($P < 0.05$). During the treatment period, only 3 cases of adverse reactions occurred in the two groups, including 1 case of vomiting, 1 case of diarrhea in the observation group and 1 case of vomiting in the control group. There was no statistical difference between the two groups (3.70% vs 1.85%) ($P < 0.05$).

Conclusions Xiaoeer Niu Huang Qingxin powder could reduce the abnormal rate of EEG and the levels of serum CK-BB and NSE in children with febrile convulsion, alleviate the central nerve injury of children, improve the prognosis of children, and have good safety.

【Keywords】 Febrile convulsion; Xiaoeer Niu Huang Qingxin powder; Abnormal EEG; Serum creatine kinase brain type isozyme level

热性惊厥常见于幼儿,以 6 个月-5 岁的幼儿为高发人群,多发于感染早期高热状态,临床表现为突发性的肌肉抽搐,伴发意识障碍、双眼上翻等^[1]。目前临床病因尚未明确,多认为与年龄、发热、感染和遗传因素有关。根据惊厥发作的临床症状可分为单纯性惊厥和复发性惊厥,单纯性惊厥有明确的发热原因,发作表现为全面性发作,多数患儿为单纯性惊厥,复发性惊厥发作后有中枢神经系统异常的表现^[2]。临床上多采用相应的止痉、解热等措施治疗热性惊厥。但仍有部分患者疗效不佳,现阶段中西医结合治疗在临床应用广泛,不仅可提高临床疗效且不良反应小,对于儿童患者,降低不良反应风险格外重要。小儿牛黄心散取自《万药回春》中的千金散加味,主治急惊痰喘、小儿内热、四肢抽搐、神志昏迷等^[3]。血清肌酸激酶同工酶(CK-BB)是反映脑神经损伤的特异性神经元,脑电图是小儿热性惊厥的常规检查手段^[4]。本研究通过观察以上两种及其相关指标来探讨小儿牛黄心散对治疗热性惊厥的疗效,现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:采用简单随机法选取 2019 年 4 月—2021 年 4 月在本院确诊的 108 例热性惊厥患儿作为研究对象,其中男 56 例,女 52 例,年龄 0.6 岁-4 岁,平均(2.30±0.79)岁。纳入标准:(1)符合小儿热性惊厥的诊断标准^[5];(2)患儿家属对本研究内容知情了解并签署知情同意书。排除标准:(1)有肠道感染的患儿;(2)先天脑瘫或颅脑疾病的患儿;(3)有癫痫的患儿;(4)对本研究药物过敏的患儿。本研究经院方医学伦理委员会审核并通过。采用随机数表法将研究对象分为观察组和对照组两组,每组各 54 例。观察组中男 29 例,女 25 例,年龄 0.6-4 岁,平均(2.29±0.78)岁。对照组中男 27 例,女 27 例,年龄 0.6-4 岁,平均(2.30±0.78)岁。两组年龄、性别、惊厥次数、时间、热型等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2. 治疗:对照组患者采用常规的治疗方法:包括镇静、退热、抗病毒、营养支持、降低颅内压等治疗。

在惊厥发生时给予地西洋(国药准字 H32021576,生产厂家:成都倍特药业有限公司,规格:0.3-0.5 mg/kg)缓慢静推配合 10%水合氯醛灌肠镇静。观察组患者在对照组的基础上添加小儿牛黄清心散:给予患儿小儿牛黄清心散(国药准字 Z37020495,生产厂家:山东广育堂国药有限公司,规格:0.3 g/袋)口服,1 岁以内的患儿,0.5 袋/次;1-3 岁,1 袋/次;3 岁以上可据情况增加剂量。每日 2 次。两组患者均持续治疗 1 周。

3. 观察指标:(1)临床疗效评价:以 1 周的临床疗效以治愈和无效进行评价,治愈为体温正常,惊厥停止,无复发;反之则为无效。(2)血清学指标检测:在治疗前、治疗后 3 d、治疗后 7 d 抽取患儿的空腹静脉血,离心血清标本,用酶联免疫法(试剂盒采自上海西格生物科技有限公司)检测血清 CK-BB 的水平,用电化学发光法(仪器:罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析仪,试剂盒为配套试剂盒)检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平。观察两组患儿的血清 CK-BB 和血清 NSE 的水平变化。血清学指标水平检测均由本院检验科严格按照操作流程进行操作。(3)脑电图异常率:患儿在治疗 3 d 和 7 d 后行脑电图检查,使用数字化脑电图(采自深圳市瀚翔生物医疗电子股份有限公司,国械注进 20192070076,型号:BE PLUS PRO LIGHT)进行入试者清醒和闭眼静息脑电图,每人记录时间至少大于 30 min,保证收集图像为没有伪迹干扰的连续脑电图。观察出现脑电图异常发生率。出现脑电图波形两侧不对称、有棘波出现、慢波阵发、增多等都属于脑电图异常。必要时在操作前给患儿服用镇静的药物,比如水合氯醛灌肠,或者服用安定类药物,避免脑电图结果出现伪影,影响结果。(4)临床症状和体征的消失时间:观察对比两组患儿的惊厥复发率、发热持续时间、精神恢复时间等。(5)不良反应:记录对比两组患儿治疗期间的不良反应发生情况,包括呕吐、腹泻等。

4. 统计学处理:构建本研究数据库,以双人核对法进行数据的整理和录入,将 SPSS 21.0 统计学软件

作为本次研究的统计学软件分析工具, 入组患者平均年龄、惊厥持续时间、血清学指标 [CK-BB、NSE] 水平、临床症状等计量资料均满足正态分布且方差齐, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间差异采用两样本独立样本检验, 组内差异采用配对 t 检验, 含时间因素的差异采用重复方差测量分析; 入组患者性别、惊厥次数、热型、脑电图异常率、不良反应等计数资料用 $[n(\%)]$ 表示, 组间差异采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组热性惊厥患儿临床疗效评价: 经 1 周的治疗, 观察组治愈例数为 45 例, 无效 9 例, 治愈率为 83.33%, 对照组治愈例数为 35 例, 无效 19 例, 治愈率为 64.81%。观察组治愈率明显高于对照组, 两组

比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.821, P = 0.028$)。

2. 血清 CK-BB 和血清 NSE 在两组热性惊厥患儿上的水平变化: 观察组患儿治疗前、治疗 3 d 后的血清 CK-BB 和血清 NSE 与对照组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 d 和 7 d 后, 两组患儿血清 CK-BB 和血清 NSE 较治疗前均有下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 7 d 后, 观察组患儿的血清 CK-BB 和血清 NSE 明显低于对照组, 且两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. 两组热性惊厥患儿的脑电图异常率比较: 观察组患儿在治疗 3 d 后的脑电图异常率与对照组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 7 d 后, 观察组患儿的脑电图异常率明显低于对照组, 且两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组一般资料比较

项目	观察组 (n=54)	对照组 (n=54)	χ^2/t 值	P 值
性别 [n(%)]				
男	29 (53.70)	27 (50.00)	0.148	0.700
女	25 (46.30)	27 (50.00)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	2.29 ± 0.62	2.30 ± 0.78	0.074	0.941
惊厥次数 [n(%)]				
1-2 次	32 (59.26)	34 (62.96)	0.156	0.693
2 次以上	22 (40.74)	20 (37.04)		
惊厥持续时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	10.78 ± 2.36	11.21 ± 2.12	0.996	0.321
热型 [n(%)]				
单纯性	46 (85.19)	48 (88.89)	0.328	0.567
复杂性	8 (14.81)	6 (11.11)		

表 2 血清 CK-BB 和血清 NSE 在两组热性惊厥患儿的水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 CK-BB (U/L)			血清 NSE (ng/ml)		
	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后
对照组 (n=54)	14.23 ± 2.23	13.26 ± 2.16 *	10.01 ± 1.28 *	25.98 ± 12.21	21.32 ± 11.12 *	16.95 ± 6.54 *
观察组 (n=54)	14.21 ± 2.24	12.52 ± 2.12 *	8.26 ± 1.24 *	26.02 ± 12.18	18.54 ± 10.21 *	11.25 ± 5.42 *
F 值	0.044	1.797	7.216	0.017	1.353	4.931
P 值	0.965	0.075	<0.001	0.986	0.179	<0.001

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

表 3 两组热性惊厥患儿的脑电图异常率比较 [n(%)]

组别	治疗 3 d	治疗 7 d
对照组 (n=54)	26 (52.00)	17 (31.48)
观察组 (n=54)	24 (45.00)	8 (14.81)
χ^2 值	0.149	4.216
P 值	0.700	0.040

4. 两组热性惊厥患儿的临床症状和体征的消失时间比较: 观察组患儿的惊厥复发率低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组发热持续时间以及精神恢复时间均短于对照组, 且两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

5. 两组不良反应发生率比较: 两组患儿在治疗期间仅发生 3 例不良反应, 其中观察组呕吐 1 例, 腹泻 1 例, 发生率为 3.70%; 对照组呕吐 1 例, 发生率为 1.85%。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.343, P = 0.558$)。

表 4 两组热性惊厥患儿的临床症状和体征的消失时间比较

组别	惊厥复发率 [n(%)]	发热持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	精神恢复时间 ($\bar{x} \pm s$, d)
对照组 (n=54)	8 (14.81)	1.95 ± 0.52	2.35 ± 0.12
观察组 (n=54)	4 (7.41)	2.34 ± 0.62	2.46 ± 0.13
t/χ^2 值	1.500	3.542	4.569
P 值	0.221	0.001	0.000

讨论 热性惊厥的发生会对机体造成不同程度的损伤,特别是对脑、心脏的损伤^[6]。热性惊厥的患儿多因大脑异常放电导致的肌肉抽搐、呼吸异常,呼吸异常往往导致大脑缺氧,连带心脏供血不足。由于现在的生活条件改善,对于小儿的健康成长越来越重视,所以对于热性惊厥的患儿来说,恢复的程度和预后的优良很重要。近年来,中医治疗在诸多疾病中的应用广泛,可有效提高临床疗效,中西医结合治疗更是成为临床治疗趋势。本研究以小儿牛黄清心散进行临床西医辅助治疗,结果显示,观察组的总治愈率明显高于对照组,提示观察组的临床疗效优于对照组。结果显示,观察组患儿临床症状缓解时间短于对照组,且复发率低于对照组,以上结果均提示小儿牛黄清心散治疗小儿热性惊厥的有效性。与既往研究一致^[7]。

中医学将小儿热性惊厥纳入“急惊风”的范畴,认为起病位在于心肝,主要病机为邪气外侵、邪气入内化热,热气上沿则惊动肝风,诱发惊厥发作,其主要病理表现为热、风、惊、痰等。小儿牛黄清心散是由天麻、胆南星、黄连、赤芍、大黄、全蝎、水牛角浓缩粉、僵蚕(麸炒)、牛黄、琥珀、雄黄、冰片、朱砂、金礞石(煨),十四种中药制成,其中天麻具有止痉息风、祛风通络等功效,胆南星具有清热化痰,息风定惊的功效,黄连、赤芍、大黄、雄黄、冰片具有清热解毒、凉血泻火等功效;全蝎、僵蚕具有攻毒散结、解痉祛风等功效;水牛角具有定惊等功效;牛黄具有开窍息风、清心解毒等功效;琥珀、朱砂、金礞石具有安神镇惊等功效;全方多药配伍,兼顾表里,以镇惊息风为主,清热泻火,解毒散结为辅,共起镇惊止痉,清热化痰之效,辅助西医临床治疗可有效改善患者的临床症状,提高临床疗效。

中枢神经损伤是小儿惊厥治疗中最为关注的方面,在惊厥性放电时,脑组织有大量的神经元发生快速、反复的脂除极化,需较多的能量维持钠-钾泵的功能,神经递质的合成与释放也增加,细胞代谢过程加快,脑代谢的压力也随之增大,易引起中枢神经损伤。CK-BB 是一种参与细胞能量稳态的细胞质酶,主要存在于中枢神经元和星形细胞中,是反映神经元损伤的敏感指标^[8],既往有研究显示^[9],CK-BB 水平与脑损伤程度及预后有着密切关系。NSE 是神经氧化应激因子,有神经元细胞分泌,参与着神经细胞的正常生理过程,也是神经元损伤的敏感指标之

一,有研究显示^[10],其水平变化与惊厥患儿病情有关。本研究结果显示,治疗后,两组患儿的血清 CK-BB 和血清 NSE 水平均有下降,但治疗 7 d 后,观察组指标水平明显低于对照组,且在脑电图异常率中对照组高于观察组,提示观察组患儿中枢神经损伤程度较小。分析原因可能与小儿牛黄清心散中的天麻、牛黄也具有拮抗兴奋性氨基酸的神经毒性、保护缺血脑损伤、抑制神经元凋亡等多重作用^[11],全蝎也具有明显的神经保护作用,可有效抑制惊厥发作后对神经细胞的损伤,抑制细胞凋亡;冰片的加入可有效促进胃肠道对药物的吸收,更易通过血脑屏障,有效提高药效。两组患儿在治疗期间仅发生 3 例不良反应,其中观察组呕吐 1 例,腹泻 1 例,对照组呕吐 1 例,两组不良反应率比较无差异,说明小儿牛黄清心散可以提高患儿的临床疗效且安全性良好。

综上所述,小儿牛黄清心散可以降低热性惊厥患儿的脑电图异常率和血清 CK-BB、NSE 的水平,减轻患儿的中枢神经损伤,改善患儿预后,且安全性好。

参 考 文 献

- [1] 蒋颖,李国斌,赵莉萍,等.儿童热性惊厥的治疗进展及预后[J].海南医学,2019,30(5):655-658.
- [2] 李思秀,胡文广,邓佳,等.热性惊厥首发相关危险因素研究[J].实用临床医药杂志,2017,21(17):209.
- [3] 周红亮.小儿牛黄清心散联合左乙拉西坦治疗小儿热性惊厥的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(11):3306-3309.
- [4] 许晓琳,孙玉敏,李琛,等.热毒宁联合丙种球蛋白治疗对重症病毒性脑炎患儿神经元特异性烯醇化酶和脑型肌酸激酶含量的影响[J].安徽医药,2018,22(5):165-167.
- [5] 中华医学会儿科学分会神经学组.热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 实用版)[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(18):1379-1382.
- [6] 刘科贝.高热惊厥小儿的临床特征及预后分析[J].实用临床医药杂志,2019,23(16):16-19.
- [7] 李冉.小儿牛黄清心散对热性惊厥后脑损伤保护作用的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(2):216-219.
- [8] 许晓琳,李琛,孙玉敏,等.病毒性脑炎患儿脑脊液和血清中NSE、CK-BB、LDH的变化及相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2017,16(2):151-154.
- [9] 胡卫红,曹鸿挺,张薇,等.足月新生儿获得性脑损伤早期相关血清学指标变化与脑电图监测的临床意义[J].中国妇幼保健,2017,32(20):5014-5017.
- [10] 张静,王凤娟,孙岩妍.地西洋对高热惊厥复发患儿热退发热和惊厥复发免疫球蛋白水平和血清NSE水平的影响[J].河北医学,2022,28(6):1007-1011.
- [11] 党翔吉,王艺璇,焦海胜.全天麻及天麻素联合卡马西平对癫痫小鼠脑部海马体神经元及基因 mmp1 表达的影响[J].中国新药杂志,2017,26(13):1556-1561.
- [12] 黄锦恺,余锋,洪永敦,等.朱敏论治中风的思路探讨[J].广州中医药大学学报,2022,39(6):1407-1410.

(收稿日期:2022-09-14)