DOI:10.16016/j.2097-0927.202405042

癫痫患儿镇静苏醒时间延长的危险因素分析

曹一凡[1],丁梦微[2],熊 玲[1],徐 颖[1] 400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室:麻醉科[1],儿童医疗健康大数据中心[2]

[**摘要**] **目的** 探讨癫痫患儿镇静苏醒时间延长的危险因素。**方法** 采用病例-对照研究设计方案,筛选2019年11月至2022年12月在重庆医科大学附属儿童医院接受右美托咪啶联合水合氯醛镇静下行脑电图(electroencephalography, EEG)检查的癫痫患儿,收集患儿的基本信息、镇静资料、用药资料。将超过第75百分位的苏醒时间定义苏醒时间延长,故分为镇静苏醒时间≤1 h组和>1 h组,采用单因素分析和多因素Logistic回归分析,分析右美托咪啶联合水合氯醛镇静下行脑电图检查的癫痫患儿苏醒时间延长的危险因素。**结果** 共纳入1 346例患儿,其中男性805例,女性541例,中位年龄6.03(4.42, 8.56)岁。其中苏醒≤1 h组有986例,苏醒>1 h组有360例。单因素分析显示苏醒≤1 h组与苏醒>1 h组在年龄<1岁(0.8% *vs* 2.2%, $P=0.046$)、镇静次数≥3次(35.8% *vs* 42.2%, $P=0.031$)、多种抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs)治疗(25.5% *vs* 36.9%, $P<0.001$)等指标上差异具有统计学意义。多因素Logistic回归分析显示,年龄<1岁($OR=2.943$, 95%CI:1.063~8.142, $P=0.034$)、镇静次数≥3次($OR=1.287$, 95%CI:1.003~1.649, $P=0.047$)和多种AEDs治疗($OR=1.718$, 95%CI:1.325~2.223, $P<0.001$)是苏醒时间延长的危险因素。**结论** 年龄<1岁、镇静次数≥3次、接受多种AEDs治疗是癫痫患儿镇静苏醒时间延长的危险因素。

[**关键词**] 癫痫;儿科;深度镇静;危险因素
[**中图法分类号**] R614.2; R726.1;R742.1 [**文献标志码**] A

Risk factors for prolonged sedation recovery time in children with epilepsy

CAO Yifan[1], DING Mengwei[2], XIONG Ling[1], XU Ying[1] [1]Department of Anesthesiology, [2]Big Data Center for Children's Medical Care, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing, Children's Hospital of Chongqing Medical University, 400014, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the risk factors for prolonged sedation recovery time in epileptic children. **Methods** A cross-sectional trial was conducted on the epileptic children who underwent electroencephalography (EEG) with oral administration of chloral hydrate and nasal dexmedetomidine for sedation in our hospital from November 2019 to December 2022. Their general information and sedation and medication data were collected. Prolonged sedation recovery time was defined as beyond the 75th percentile of awaking time, and then the children were divided into recovery time ≤1 h group and >1 h group. Univariate and multivariable logistic regression analyses were used to identify the risk factors for recovery time in these children. **Results** A total of 1 346 children were enrolled, including 805 males and 541 females, with a median age of 6.03 (4.42, 8.56) years. There were 986 children assigned into recovery time ≤1 h group and 360 ones into recovery time >1 h group. Univariate analysis showed that significant differences were

[**基金项目**] 重庆市科卫联合医学科研项目重大项目(2023DBXM003);重庆市科技局技术创新与应用发展(面上项目)(CSTB2022TIAD-GPX0007)
[**通信作者**] 徐 颖,E-mail:xuyingxy3066@126.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议( )

observed in the proportions of age <1 year (0.8% *vs* 2.2%, $P=0.046$), sedation more than 3 times (35.8% *vs* 42.2%, $P=0.031$), and treated with multiple antiepileptic drugs (AEDs) (25.5% *vs* 36.9%, $P<0.001$) between the 2 groups. Multivariable logistic regression analysis indicated that age <1 year ($OR=2.943$, 95%*CI*: 1.063~8.142, $P=0.034$), sedation times ≥3 ($OR=1.287$, 95%*CI*: 1.003~1.649, $P=0.047$) and multiple use of AEDs ($OR=1.718$, 95%*CI*: 1.325~2.223, $P<0.001$) were risk factors for prolonged recovery time. **Conclusion** Age <1 year, sedation times ≥3 and multiple use of AEDs are risk factors for prolonged sedation recovery time in epileptic children undergoing EEG after oral chloral hydrate and nasal dexmedetomidine.

[**Key words**] epilepsy; pediatrics; deep sedation; risk factors

Supported by the Major Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2023DBXM003) and the General Project of Technology Innovation and Application Development of Chongqing Science and Technology Bureau (CSTB2022TIAD-GPX0007).
Corresponding author: XU Ying, E-mail: xuyingxy3066@126.com

脑电图(electroencephalogram, EEG)检查在儿童癫痫的诊断、预后评估及治疗方案选择中扮演着关键角色。然而,由于儿童的依从性较差,通常需要药物辅助镇静以完成 EEG 检查。目前常用的小儿 EEG 检查镇静方案是水合氯醛口服联合右美托咪啶滴鼻,这两种药物对生理性睡眠的 EEG 背景活动的干扰较小,不会显著影响痫性放电,相关的不良事件发生率低[1-3]。理想的麻醉要求苏醒时间尽量短,确定癫痫患儿镇静后苏醒时间延长的危险因素,有助于减少不良反应,确保患者在镇静期间的安全。本研究旨在探讨癫痫患儿在接受右美托咪啶联合水合氯醛镇静的 EEG 检查后苏醒时间延长的危险因素,以期为癫痫患儿镇静治疗方案的优化提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 设计方案与研究对象

本研究采用病例-对照研究设计方案,经重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准[批准号:2023 年伦审(研)第 536 号]且已获免除知情同意。筛选 2019 年 11 月至 2022 年 12 月在重庆医科大学附属儿童医院接受右美托咪啶联合水合氯醛镇静进行 EEG 检查的癫痫患儿的资料。

1.1.1 纳入与排除标准 纳入标准:①<18 岁;②确诊癫痫;③有抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)用药史;④接受了右美托咪啶联合水合氯醛镇静的 EEG 检查。排除标准:①伴有除癫痫外的其他神经系统或全身性疾病;②无法获取具体 AEDs 用药信息;③镇静药物剂量、起效时间和苏醒时间数据不完整或有误。

1.1.2 研究分组 将超过第 75 百分位的苏醒时间定义为苏醒时间延长,故患儿分为 2 组:苏醒时间≤1 h 组和>1 h 组。

1.2 镇静方法

本研究中的镇静程序均遵循重庆医科大学附属儿童医院批准的标准操作流程进行。麻醉医师基于患儿评估情况给药,所有患儿在医院接受生命体征监测直至完全恢复意识。镇静药物剂量为口服水合氯醛(30 mg/kg)及右美托咪啶(2 μg/kg)滴鼻。

1.3 资料收集

收集电子病例系统中入组患儿的镇静相关资料,包括①一般资料:年龄、性别、体质量、是否住院病人;②镇静相关资料:美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级、禁食时间、镇静次数、镇静剂量、镇静苏醒时间;③AEDs 用药数量。

1.4 观察指标

主要观察指标为患儿的镇静苏醒时间。本研究采用改良观察者警觉/镇静评定量表(observer's assessment of alertness/sedation, OAA/S)对患儿镇静深度进行评估。镇静苏醒时间定义为从改良 OAA/S 评分≤3 到恢复镇静前基线水平的时间。

1.5 统计学分析

采用 R 软件(v.4.2.1)进行统计分析。非正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频次(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。将组间比较时 $P<0.1$ 的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,筛选出右美托咪啶联合水合氯醛镇静下行 EEG 检查的癫痫患儿苏醒时间延长的危险因素。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患儿的一般资料及组间比较

共入组 1 346 例患儿,其中男性 805 例,女性 541 例,年龄 6.03(4.42, 8.56)岁,总体镇静苏醒时间为 0.77

(0.59, 1.01) h。其中,苏醒≤1 h 组 986 例,男性 594 例,女性 392 例,年龄 6.03 (4.42, 8.58)岁。苏醒>1 h 组 360 例,男性 211 例,女性 149 例,年龄 6.07 (4.33, 8.44)岁。

苏醒≤1 h 组与苏醒>1 h 组在年龄<1 岁(0.8% *vs* 2.2%, $P=0.046$)、镇静次数≥3 次(35.8% *vs* 42.2%,$P=0.031$)、多种抗癫痫药治疗(25.5% *vs* 36.9%,$P<0.001$)等指标上差异具有统计学意义,见表 1。两组在性别、体质量、是否住院病人、ASA 分级、禁食时间等指标上差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 癫痫患儿苏醒时间延长危险因素的多因素 Logistics 回归分析

筛选组间比较 $P<0.1$ 的变量进行多因素 Logistic 回归分析,包括年龄、镇静次数、AEDs 数量。结果显示,年龄<1 岁($OR=2.943$,95% CI: 1.063~8.142, $P=0.034$)、镇静次数≥3 次($OR=1.287$,95% CI: 1.003~1.649, $P=0.047$)、多种 AEDs 治疗($OR=1.718$,95% CI:1.325~2.223, $P<0.001$)是镇静苏醒时间延长的危险因素,见表 2。

3 讨论

镇静定义为使用抗焦虑药、镇静药、镇痛药或分离性麻醉药来减少疼痛、焦虑和体动,以便实施必要的诊断性或治疗性操作,产生适当程度的遗忘或意识减弱,并确保患者安全[4-5]。儿童常难以配合 EEG 检查,故需要镇静以达到完成检查的目的,而癫痫儿童在接受镇静时更容易发生不良事件[6]。本文分析了右美托咪啶联合水合氯醛镇静下行 EEG 检查的癫痫患儿镇静苏醒时间延长的危险因素,为癫痫患儿更安全有效镇静方案的研究做铺垫。

3.1 多种 AEDs 治疗的癫痫患儿易发生镇静苏醒时间延长

药物治疗是抗癫痫治疗的一线方案,目前约有 25 种 AEDs 用于临床治疗[7],AEDs 的选择要考虑癫痫发作类型、病因、综合征的诊断和可能的发病机制[8]。AEDs 的治疗原则包括:尽可能单药治疗,单药治疗失

表 1 两组患儿的一般资料及组间比较 [例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

项目	所有纳入患者($n=1\,346$)	苏醒≤1 h 组($n=986$)	苏醒>1 h 组($n=360$)	Z/χ^2	P
性别比(男/女)	805/541	594/392	211/149	0.292	0.589
年龄/岁				/	0.046
<1	16(1.2)	8(0.8)	8(2.2)		
≥1	1330(98.8)	978(99.2)	352(97.8)		
体质量/kg	20.00(16.00,27.00)	20.00 (16.00, 27.00)	20.50 (15.50, 27.00)	−0.327	0.743
患者类型				/	0.199
门诊	1 339(99.5)	979 (99.3)	360(100)		
住院	7(0.5)	7 (0.7)	0 (0)		
ASA 分级				/	0.448
Ⅰ、Ⅱ级	1 338(99.4)	981 (99.5)	357 (99.2)		
Ⅲ级	8(0.6)	5 (0.5)	3 (0.8)		
禁食时间/h	2.92 (2.07, 8.43)	2.88 (2.03,7.91)	3.02(2.15,8.77)	−1.443	0.149
镇静次数/次				4.368	0.031
<3	841(62.5)	633 (64.2)	208 (57.8)		
≥3	505(37.5)	353 (35.8)	152 (42.2)		
AEDs 用药数量				16.51	<0.001
一种抗癫痫药	962(71.5)	735(74.5)	227(63.1)		
多种抗癫痫药	384(28.5)	251(25.5)	133(36.9)		
苏醒时间/h	0.77(0.59, 1.01)	0.67 (0.53, 0.83)	1.29 (1.10, 1.60)	−8.21	<0.001

/:示使用 Fisher 确切概率法进行分析

表 2 癫痫患儿苏醒时间延长危险因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	OR	95% CI	$Wald\,\chi^2$	P
年龄<1 岁	1.080	0.510	2.943	1.063~8.142	2.118	0.034
镇静次数≥3 次	0.252	0.127	1.287	1.003~1.649	1.990	0.047
多种 AEDs 治疗	0.541	0.132	1.718	1.325~2.223	4.099	<0.001

败后选用不同机制、不良反应无叠加、具有疗效协同增强作用的多药治疗[9]。AEDs 单药治疗可以使 70%~80%的患者达到临床无发作[10],本研究共纳入 1 346 例患儿,其中 71.5%患儿行单药治疗,28.5%患儿行多药治疗,与既往研究基本相符。目前合理的 AEDs 多药治疗方案尚未在临床上达成共识[11],与 AEDs 单药治疗相比,AEDs 多药治疗有更多的不良反应,其中最常见的不良反应为过度镇静[12-13],且 AEDs 多药治疗的癫痫发作控制率更低,这也许能解释本研究发现的 AEDs 多药治疗是癫痫患儿镇静苏醒时间延长的危险因素。许多种类 AEDs 的体内代谢及镇静药物右美托咪啶的肝代谢需要细胞色素 P450 酶(cytochrome P450,CYP450)介导[14-15]。苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等 AEDs 可诱导 CYP450 的活性,而丙戊酸可抑制 CYP450 的活性。CYP450 的活性可影响 AEDs 及右美托咪定的代谢速率和代谢过程,因此 AEDs 多药治疗可能会通过 AEDs 互相作用及影响右美托咪定的代谢而影响镇静苏醒时间。故多种 AEDs 治疗的癫痫患儿镇静时,应更加慎重地选择镇静方案。

3.2 年龄<1 岁及≥3 次镇静检查史的癫痫患儿易发生镇静苏醒时间延长

既往研究表明相较于年龄≥1 岁的患儿,年龄<1 岁的患儿镇静苏醒时间更长[16],本研究发现年龄<1 岁同样是癫痫患儿镇静苏醒时间延长的独立危险因素,这可能与年幼儿 CYP450 活力不足,导致药物清除率低有关,研究表明,CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 在 1 岁以上儿童中的表达更高[17]。目前关于镇静次数与镇静苏醒时间延长相关性的研究较少,本研究将该因素纳入研究,并发现了≥3 次镇静检查史是癫痫患儿镇静苏醒时间延长的危险因素,这可能与患儿癫痫病情的严重程度及病史长短有关。因此临床中面对年龄<1 岁及≥3 次镇静检查史的癫痫患儿镇静时,应更加谨慎地选择镇静方案。

3.3 癫痫患儿行 EEG 检查时镇静方案的展望

本研究为回顾性研究,所有患儿使用口服水合氯醛(30 mg/kg)联合右美托咪啶(2 μg/kg)滴鼻镇静。有研究表明右美托咪啶滴鼻较口服水合氯醛有更短的镇静苏醒时间[18],2017 年版中国麻醉学指南与专家共识指出右美托咪啶滴鼻(1.5~3.0 μg/kg)在儿童手术室外镇静能达到 85%以上的成功率[19],有研究表明右美托咪啶(2.5 μg/kg)滴鼻行 EEG 检查可达 87%的成功率[20],因此单独右美托咪啶滴鼻可能是癫痫患儿行 EEG 检查更好的镇静方案,如何具体调整镇静方案还需通过进一步前瞻性研究明确。

本研究样本量大,部分混杂或偏倚因素可能被忽略,原始记录数据可能不完整准确,如 AEDs 的详细用药剂量、癫痫病史的长短、癫痫病情的控制水平等,这些因素均有可能对镇静苏醒时间产生影响,因此需要进一步前瞻性研究以验证本研究结果。

综上所述,年龄<1 岁、多种 AEDs 治疗及≥3 次镇静检查是癫痫患儿镇静苏醒时间延长的危险因素。提示今后对癫痫患儿行镇静下 EEG 检查时,应注意患儿的具体用药信息、年龄及镇静次数,并适当调整镇静方案,以减少苏醒时间延长发生的概率,保证患儿安全,减少家属焦虑。

参考文献:

[1] MASON K P, O'MAHONY E, ZURAKOWSKI D, *et al*. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children [J]. Paediatr Anaesth, 2009, 19(12): 1175-1183. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2009.03160.x.

[2] FERNANDES M L, OLIVEIRA W M, SANTOS M D O C, *et al*. Sedation for electroencephalography with dexmedetomidine or chloral hydrate: a comparative study on the qualitative and quantitative electroencephalogram pattern [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2015, 27(1): 21-25. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000077.

[3] FALLAH R, ALAEI A, AKHAVAN KARBASI S, *et al*. Chloral hydrate, chloral hydrate: promethazine and chloral hydrate-hydroxyzine efficacy in electroencephalography sedation[J]. Indian J Pediatr, 2014, 81(6): 541-546. DOI: 10.1007/s12098-013-1298-y.

[4] KRAUSS B, GREEN S M. Procedural sedation and analgesia inchildren[J]. Lancet, 2006, 367(9512): 766-780. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68230-5.

[5] BHATT M, KENNEDY R M, OSMOND M H, *et al*. Consensus-based recommendations for standardizing terminology and reporting adverse events for emergency department procedural sedation and analgesia in children[J]. Ann Emerg Med, 2009, 53(4): 426-435. e4. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2008.09.030.

[6] KILBAUGH T J, FRIESS S H, RAGHUPATHI R, *et al*. Sedation and analgesia in children with developmental disabilities and neurologic disorders[J]. Int J Pediatr, 2010, 2010: 189142. DOI: 10.1155/2010/189142.

[7] PERUCCA E, BRODIE M J, KWAN P, *et al*. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(6): 544-556. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30035-1.

[8] 刘晓燕. 小儿难治性癫痫的研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(22): 2240-2243. DOI:10.16016/j.1000-5404.2012.22.016.
LIU X Y. Progress in diagnosis and treatment for pediatric

intractableepilepsy[J]. J Third Mil Med Univ, 2012, 34(22): 2240-2243. DOI:10.16016/j.1000-5404.2012.22.016.

[9] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册: 2023修订版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023:40-48.
China Association Against Epilepsy. Guidelines for clinical diagnosis and treatment-fascicle for epilepsy(revision 2023)[M]. Beijing: People's Health Publishing House,2023:40-48.

[10] LUKAWSKI K, CZUCZWAR S J. Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcomingit[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021, 17(9): 1075-1090. DOI: 10.1080/17425255.2021.1959912.

[11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(2): 108-117. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230809-00039.
Neurology Society of Chinese Medical Association, Electroencephalography and Epilepsy Neurology of Chinese Medical Association. Chinese consensus for the antiseizure medications polytherapy[J]. Chin J Neurol, 2024, 57(2): 108-117. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230809-00039.

[12] NAMAZI S, BORHANI-HAGHIGHI A, KARIMZADEH I. Adverse reactions to antiepileptic drugs in epileptic outpatients: a cross-sectional study in Iran[J]. Clin Neuropharmacol, 2011, 34(2): 79-83. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318210ece0.

[13] JOSHI R, TRIPATHI M, GUPTA P, *et al*. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy[J]. Indian J Med Res, 2017, 145(3): 317-326. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_710_15.

[14] IHMSEN H, SAARI T I. Dexmedetomidine. pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Anaesthesist, 2012, 61(12): 1059-1066. DOI: 10.1007/s00101-012-2114-1.

[15] SPATZENEGGER M, JAEGER W. Clinical importance of hepatic cytochrome P450 in drug metabolism[J]. Drug Metab Rev, 1995, 27(3): 397-417. DOI: 10.3109/03602539508998329.

[16] ZHOU X Q, ZHAO J L, TU H Y, *et al*. The effect of age on outpatient pediatric procedural sedation with intranasal dexmedetomidine and oral midazolam[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(1): 169-177. DOI: 10.1007/s00431-023-05240-5.

[17] TATEISHI T, NAKURA H, ASOH M, *et al*. A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy[J]. Life Sci, 1997, 61(26): 2567-2574. DOI: 10.1016/s0024-3205(97)01011-4.

[18] WANG J, LI Y, XIAO S N, *et al*. Efficacy and safety of intranasal dexmedetomidine versus oral chloral hydrate as sedatives for pediatric patients: a systematic review and meta-analysis[J]. J Investig Med, 2022, 70(5): 1219-1224. DOI: 10.1136/jim-2021-002038.

[19] 中华医学会麻醉学分会. 2017版中国麻醉学指南与专家共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 286-287.
Anesthesiology Branch of Chinese Medical Association. Chinese anesthesiology guide and expert consensus (2017)[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2017: 286-287.

[20] CHEN H, YANG F, YE M, *et al*. Intranasal dexmedetomidine is an effective sedative agent for electroencephalography in children[J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1): 61. DOI: 10.1186/s12871-020-00978-z.

(收稿:2024-05-11;修回:2024-06-19)
(编辑 李 玥)