filament and network mechanics [J]. J Mol Biol, 2010, 397(5): 1188-1198.
[19] JURCUŢ R O, BASTIAN A E, MILITARU S, et al. Discovery of a new mutation in the desmin gene in a young patient with cardiomyopathy and muscular weakness [J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(1): 225-230.
[20] KATSOURAS C S, MICHALIS L K, GOUDEVENOS J A. Desmin-storage disease and third degree atrioventricular block [J]. Int J Cardiol, 2000, 72(2): 195-196.
[21] ARBUSTINI E, MORBINI P, GRASSO M, et al. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(3): 645-653.

（编辑：刘雄志）

（收稿日期：2020-01-11　修回日期：2020-02-20）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.04.005

· 论著 ·

左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥的临床疗效及影响预后的相关因素

苏丽娜[1]，李文琳[1]，陈彩华[1]，杜积昌[2]（1.海南省妇女儿童医学中心，海南海口　570100；2.海南现代妇女儿童医院，海南海口　571100）

[摘要]**目的**：探讨左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥的临床疗效及影响预后的相关因素。**方法**：选取 2016 年 4 月至 2018 年 3 月海南省妇女儿童医学中心收治的惊厥新生儿 80 例，分析左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥的临床疗效，将治疗有效患儿纳入预后良好组（$n=62$），治疗无效患儿纳入预后不良组（$n=18$），通过 Logistic 多元回归分析新生儿难治性惊厥预后的相关因素。**结果**：随访至 1 岁，80 例患儿中治疗无效 18 例，有效 3 例，显效 10 例，完全控制 49 例，总有效率 77.5%。随访过程中未发生不良反应。预后良好组及预后不良组患儿惊厥发作持续时间≥15 min、脑电图重度异常、脑结构发育异常、先天性代谢性疾病、惊厥家族史及惊厥每日发作频率比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。Logistic 多元回归分析显示，脑结构发育异常及惊厥每日发作均为影响新生儿难治性惊厥预后的独立危险因素（$P<0.05$）。**结论**：左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥具有较高的安全性。脑电图重度异常及惊厥每日发作均为影响新生儿难治性惊厥预后的独立危险因素，脑电图可作为临床判断惊厥预后情况的参考指标。

[关键词]左乙拉西坦；难治性惊厥；新生儿；预后因素；Logistic 多元回归分析
[中图分类号]R722.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)04-0016-04

Clinical Efficacy of Levetiracetam in the Treatment of Neonatal Refractory Convulsions and Influencing Factors of Prognosis

Su Lina[1], Li Wenlin[1], Chen Caihua[1], Du Jichang[2] (1. *Hainan Women and Children's Medical Center, Hainan Haikou* 570100, *China*; 2. *Hainan Modern Hospital for Women and Children, Hainan Haikou* 571100, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the clinical efficacy of levetiracetam in the treatment of neonatal refractory convulsions and influencing factors of prognosis. **Methods**: Totally 80 neonates with convulsions admitted into Hainan Women and Children's Medical Center from Apr. 2016 to Mar. 2018 were extracted. The clinical efficacy of levetiracetam in the treatment of neonatal refractory convulsions was analyzed. The children with effective treatment were enrolled in the good prognosis group ($n=62$), while the children with ineffective treatment were included in the poor prognosis group ($n=18$). Logistic multiple regression was used to analyze the influencing factors of prognosis of neonatal refractory convulsions. **Results**: Eighty children were followed up to one year old, of which 18 cases were ineffective, 3 cases were effective, 10 cases were markedly effective, 49 cases were completely controlled, and the total effective rate was 77.5%. No adverse drug reactions occurred during the follow-up. There were statistically significant differences between the good prognosis group and the poor prognosis group in the duration of convulsions ≥15 min, severe abnormalities in EEG, abnormal brain structure development, congenital metabolic diseases, family history of convulsions and daily seizures ($P<0.05$). Logistic multiple regression analysis showed that abnormal brain structure and daily seizures were independent risk factors for the prognosis of neonatal refractory convulsions ($P<0.05$). **Conclusion**: Levetiracetam has higher safety in the treatment of neonatal refractory convulsions. Severe abnormalities in EEG and daily seizures are independent risk factors that affect neonatal refractory convulsions. EEG can be used as a reference indicator for clinical diagnosis of prognosis.

[**Keywords**] levetiracetam; refractory convulsions; neonate; prognostic factors; Logistic multiple regression analysis

作者简介：苏丽娜（1983.11-），女，大学本科，主治医师，主要从事儿科临床工作，E-mail：2189001843@qq.com。

新生儿惊厥是中枢神经系统疾病或功能失常的一种临床表现,由于新生儿神经系统内抑制性及兴奋性发育不平衡,易导致惊厥发作。新生儿惊厥发作时,使用抗惊厥药物治疗可在一定程度上保护神经系统[1-2]。目前,临床上批准使用的抗惊厥药物较少,使用抗惊厥药物时应密切关注不良反应发生情况。苯巴比妥在新生儿惊厥治疗中使用频率较高,不仅可降低脑代谢率还能控制惊厥发作频率,但长期使用可导致患儿出现认知功能障碍[3]。左乙拉西坦对神经系统具有保护作用,在新生儿体内的半衰期长于大龄儿童及成人,具有较高分布容积及较低清除率。新生儿难治性惊厥多为反复惊厥发作,对抗惊厥药物反应较差。近年来,国内外研究中有较多关于左乙拉西坦治疗新生儿惊厥的临床报道,但其应用于难治性惊厥的研究较少。因此,本研究进一步探讨了左乙拉西坦对新生儿难治性惊厥的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016 年4 月至2018 年3 月海南省妇女儿童医学中心新生儿病房通过多导联视频脑电图确诊的惊厥新生儿 80 例,患儿均为使用过 2 种及以上抗惊厥药物治疗后无法控制惊厥的发作。其中足月儿 75 例,早产儿 5 例。正常体质量儿 68 例,低出生体质量儿 7 例,巨大儿 5 例。

1.2 惊厥的临床诊断

根据是否出现突然面色及意识改变、肌张力升高、异常呼吸节律、异常面部活动及肢体活动,对新生儿是否存在惊厥进行初步诊断。根据患儿病情轻重进行体格检查及影像学检查,包括头颅 CT、脑电图(EEG)、血常规及血糖水平检测等。全面检查包括新生儿发育情况、胎龄、营养状况、是否出现黄疸和皮疹、神经系统特征及头颅大小等。对患儿发生惊厥的原因进行具体判断,若惊厥发生在生后<24 h,可能由脑出血或低血糖所致;若惊厥发生在生后 24 ~ 72 h,可能由低血钙、低血糖、颅内出血或低镁血症所致;若惊厥发生在生后>72 h,则应重点考虑是否由化脓性脑膜炎、核黄疸、病毒性脑炎所致。80 例患儿均进行了血清生化检测,45 例接受头颅 CT 检查,35 例接受头颅核磁共振检查。其中低血钠 12 例,低血糖 14 例,低血钙 14 例,蛛网膜下腔出血、硬膜下出血 31 例,轻、中、重度缺氧缺血性脑病 12 例。多导联视频脑电图监测发现 50 例患儿为典型临床惊厥发作,有惊厥波发放而无惊厥发作 30 例。

1.3 纳入标准和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)均符合上述惊厥临床诊断;(2)症状发作时使用 1 ~2 剂负荷剂量苯巴比妥治疗无效并继续临床发作者[4];(3)入院后出现双眼上翻、面色口唇发绀、口吐白沫、四肢强直或痉挛抖动[5]。

1.3.2 排除标准 (1)胎龄<37 周;(2)体质量<2.5 kg;(3)因低血钙、低血镁及低血糖等电解质紊乱导致的惊厥发作。

1.4 治疗方法

所有患儿均给予左乙拉西坦口服液[优时比(珠海)制药有限公司,国药准字 J20160060,150 mL∶15 g)]滴管缓慢喂入。急性发作期首次剂量左乙拉西坦按 30 mg/kg一次性口服给药,若首次给药 8 h 后仍出现轻重不一的发作,则根据首次剂量追加 10 mg/kg,若首次给药或第 2 次给药后无发作,则在给药 8 ~ 12 h 后按每次 15 mg/kg,2 次/天维持,3 个月为一个周期对持续无发作患儿进行视频脑电图复查,逐渐减少左乙拉西坦剂量,若后期临床症状未好转,则根据病情更换药物或加大药物剂量。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效 参考相关文献[6]评价临床疗效。无效:临床体征及症状无改善甚至加重,惊厥发作次数减少率<50%;有效:临床症状及体征一定程度改善,惊厥发作次数减少率 50% ~ <75%;显效:临床症状及体征明显改善,惊厥发作次数减少率 75% ~ <90%;完全控制:惊厥发作次数减少率≥90%。惊厥发作次数减少率=(治疗前发作次数-治疗后发作次数)/治疗前发作次数×100%,总有效率=(有效例数+显效例数+完全控制例数)/总例数×100%。

1.5.2 预后 随访至 1 岁,通过询问病史、体格检查及脑电图检查对患儿发育情况进行评价。预后正常:患儿发育正常,无合并神经系统并发症;预后不良:随访过程中患儿发生发育落后、癫痫及死亡等。脑电图表现分为重度异常及非重度异常,脑电图重度异常是指与实际胎龄不符合,背景活动不连续,局灶性或一侧性呈现周期性放电,半球间为不对称或过度不同步情况占比>50%。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,采用单因素分析及多因素 Logistic 回归分析探讨影响新生儿难治性惊厥预后的主要因素,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

随访至 1 岁,80 例患儿中治疗无效 18 例,有效 3 例,显效 10 例,完全控制 49 例,总有效率 77.5%。将治疗有效患儿纳入预后良好组($n=62$),治疗无效患儿纳入预后不良组($n=18$)。

2.2 不良反应

随访期间及惊厥发作急性期,所有患儿均未发现与原发病不一致的胃肠道、精神行为、肝肾功能、意识状态及呼吸循环等实验室指标或临床异常表现。

2.3 影响新生儿难治性惊厥预后的单因素分析

影响新生儿难治性惊厥预后的单因素分析结果显示,惊厥发作持续时间≥15 min、脑电图重度异常、脑结构发育异常、先天性代谢性疾病、惊厥家族史及惊厥每

日发作均是预后不良的相关因素($P<0.05$),患儿性别与预后无相关性($P>0.05$),见表 1。

表 1　影响新生儿难治性惊厥预后的单因素分析　　例

影响因素		预后良好组(62 例)	预后不良组(18 例)	χ^2	P
性别	男/女	37/25	10/8	0.098	>0.05
惊厥发作持续时间	≥15 min/<15 min	12/50	11/7	11.874	<0.05
脑电图异常	非重度/重度	47/15	6/12	11.255	<0.05
脑结构发育异常	是/否	21/41	17/1	20.522	<0.05
先天性代谢性疾病	有/无	16/46	14/4	16.076	<0.05
惊厥家族史	有/无	13/49	11/7	10.705	<0.05
惊厥发作频率	间断发作/每日发作	41/11	6/12	12.555	<0.05

2.4　影响新生儿难治性惊厥预后的多因素 Logistic 回归分析

以单因素分析中有意义的指标为自变量进行二分类多因素 Logistic 回归分析,结果显示脑电图重度异常及惊厥每日发作均为影响新生儿难治性惊厥预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2　影响新生儿难治性惊厥预后的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
惊厥发作持续时间≥15 min	0.045	0.120	1.458	>0.05	1.05(0.83~1.32)
脑电图重度异常	0.034	0.153	1.024	>0.05	1.03(0.77~1.40)
脑结构发育异常	1.125	0.248	9.444	<0.05	3.08(1.90~5.01)
先天性代谢性疾病	0.482	0.281	2.156	>0.05	1.61(0.93~2.81)
惊厥家族史	0.334	0.296	1.577	>0.05	1.40(0.78~2.49)
惊厥每日发作	1.359	0.352	10.031	<0.05	3.89(2.22~5.76)

3　讨论

新生儿惊厥是新生儿神经系统中较常见的一种疾病,因预后不良及治疗困难为临床带来了极大挑战。目前虽能应用连续视频脑电监测技术诊断新生儿惊厥,但由于疾病在临床表现、治疗效果及病因等方面存在较大差异,明确药物治疗标准还需进行大量的定性及定量分析[7]。本研究参考儿童难治性惊厥的概念,纳入使用 2 种及以上抗惊厥药物治疗后无法控制惊厥发作的新生儿为研究对象,并将其命名为难治性惊厥新生儿[8]。新生儿惊厥发作可增加新生儿迟发性癫痫的风险,因此对新生儿维持稳定的生命体征及纠正代谢紊乱等具有重要意义。有研究[6]显示,左乙拉西坦治疗惊厥对未成熟脑的突触发育不会造成影响,且左乙拉西坦在有效控制惊厥发作的同时还可对神经元发挥保护作用。

有研究[9]显示,应用左乙拉西坦治疗新生儿惊厥,无论疗程长短、剂量高低均为安全、可耐受的,即使可能出现嗜睡症状,但也是短暂且可消除的。相关研究[10]表明,左乙拉西坦可中度抑制一种特异性高压活化的 N 型钙离子通道,还可解除锌离子及 β-咔啉对 GABA 及谷氨酸门控通道抑制,一定程度上增强对中枢的抑制作用。但关于左乙拉西坦治疗难治性惊厥的作用机制尚不明确。本研究结果显示,左乙拉西坦治疗 80 例难治性惊厥新生儿的总有效率为 77.5%,且未发现严重不良反应,提示左乙拉西坦治疗难治性惊厥新生儿具有较高的安全性,与欧树婵等[10]研究结果一致。有研究[11]显示,左乙拉西坦口服吸收完全,生物利用度近 100%,血浆蛋白结合率<10%,给药后可较快达峰值,迅速穿透血脑屏障分布于前脑皮质细胞外液及海马部位,进而有效抑制惊厥放电作用。患儿应用左乙拉西坦治疗后血常规、胆红素、丙氨酸氨基转移酶、尿素氮及肌酐等均无显著变化[12]。本研究也未观察到左乙拉西坦所致呼吸系统不良反应,如咳嗽、心率及血压改变或鼻炎等。但本研究纳入样本量较小,且未详细分析给药剂量,后期将针对给药剂量设计更详细的流程图进行相应研究。

对患儿预后进行多因素分析,结果显示每日惊厥发作是影响患儿预后的独立危险因素,每一次惊厥发作对机体都是一个耗氧及耗能过程,惊厥频繁发作可增加机体能量消耗,失代偿的缺氧及酸中毒均可导致脑损伤,并导致患儿出现神经系统后遗症。兴奋性神经递质分泌增加可导致神经递质堆积,进一步对神经元突触后轴浆及轴突造成严重损伤。Hannah C G 等[13]在动物实验中发现,若小鼠出现反复惊厥发作,将导致较高病死率及机体发育落后,主要为神经递质发育异常所致。早期神经递质发育的特殊性或不成熟脑组织均为新生儿易出现惊厥的主要原因,也更易导致新生儿治疗后出现并发症。本研究结果显示,脑结构发育异常是影响患儿预后的独立危险因素。新生儿由于大脑皮质功能发育不完全,皮层细胞分化不全面,神经髓鞘形成未完全,皮层抑制功能及分析功能较差,兴奋易扩散,血脑屏障功能差导致各种毒素易进入脑组织[14]。此外,新生儿脑血管自主调节功能不成熟,这种代偿性的脑血流增加可对血管床造成损伤,导致颅内出血或血性脑梗死,是惊厥性脑损害的结局。因此,新生儿期难治性惊厥常因脑内能量供应衰竭,导致神经元死亡,发生脑损伤,从而影响患儿预后。

综上所述,左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥安全性较高,脑结构发育异常及每日惊厥发作均为影响新生儿难治性惊厥预后的独立危险因素。

参考文献:

[1] 欧阳珊, 祁俊华, 何艳玲. 新生儿难治性惊厥药学监护的教学查房[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(11): 32-35.

[2] 田杨, 侯池, 王秀英, 等. STX1B 基因突变致遗传性癫痫伴热性惊厥附加症——家系分析并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3): 206-210.

[3] 于灏婷, 富建华, 薛辛东. 47 例不明原因新生儿惊厥的临床特征与近期结局的关系[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(11): 840-844.

[4] 李婕. 左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥发作[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 29(24): 1914.

[5] FRANCESCO P, CARLOTTA S. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 23(3): 191-196.

[6] 杨子馨, 王亚娟, 刘蕾, 等. 新生儿脑梗死 76 例临床特点、影

像学变化及预后分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(23): 1788-1791.
[7] 李花, 钱向明, 韦红. 振幅整合脑电图对足月窒息新生儿缺氧缺血性脑病程度及预后的预测价值[J]. 中国医药, 2019, 14(11): 1652-1655.
[8] LINDSAY E, JOHN W H. Neonatal lethargy, seizures, and asphyxiation [J]. Pediatr Rev, 2017, 38(6): 290-291.
[9] 任静, 孙斌, 王莹. 新生儿早发型李斯特菌败血症 12 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(9): 646-648.
[10] 欧树婵, 陈艳玲, 王义炯, 等. 预防性护理对视频脑电图监测新生儿癫痫性惊厥的影响[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(18): 98-100.
[11] 李花, 钱向明, 韦红. 振幅整合脑电图对足月窒息新生儿缺氧缺血性脑病程度及预后的预测价值[J]. 中国医药, 2019, 14(11): 1652-1655.
[12] FRANCESCO P, ELENA P. The role of electroencephalogram in neonatal seizure detection [J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18(2): 95-100.
[13] HANNAH C G, ZACHARY M G, RENéE A S. Outcomes after acute symptomatic seizures in neonates [J]. Seminars in fetal & neonatal medicine, 2018, 23(3): 218.
[14] 陶志允, 林多华, 杜佩珍, 等. 新生儿 B 族链球菌败血症临床特征分析及白细胞介素-6 检测的诊断价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(5): 478-482.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2020-04-16 修回日期:2020-05-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.04.006

· 论著 ·

17 例儿童川崎病休克综合征的临床分析

李晨[1],仇慧仙[2],吴蓉洲[2],褚茂平[2](1.浙江大学医学院附属儿童医院,浙江杭州 310051;2.温州医科大学附属第二医院,育英儿童医院,温州医科大学心脏发育与转化医学研究所,浙江温州 325000)

[摘要]**目的**:探讨川崎病休克综合征(KDSS)患儿的临床表现、早期识别、治疗方案以及预后。**方法**:回顾性收集 17 例 KDSS 患儿的住院临床资料,同时为每例 KDSS 患儿选取同期住院的非休克川崎病患儿 4 例作为对照组,比较其临床特征及实验室特点。**结果**:KDSS 组患儿心脏损害更加严重,KDSS 组左室射血分数较对照组下降,氨基末端脑钠肽较对照组显著升高,并能作为有效的早期识别 KDSS 发生的指标;KDSS 组冠脉损害发生率高于对照组;KDSS 组患儿血小板计数降低;KDSS 组患儿中性粒细胞数、C 反应蛋白较对照组患者升高。**结论**:KDSS 是川崎病一种严重的表现形式,其全身炎症及心脏损伤较非休克川崎病患儿更为剧烈。丙种球蛋白和血管活性药物的治疗安全且有效,大多数患儿预后良好。

[关键词]川崎病;休克;心脏损害
[中图分类号]R725.4 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)04-0019-05

Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome in 17 Children

Li Chen[1], Qiu Huixian[2], Wu Rongzhou[2], Chu Maoping[2](1. *The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Hangzhou* 310051, *China*; 2. *The Second Affiliated Hospital, Yuying Children's Hospital, Institute of Cardiovascular Development and Translational Medicine, Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou* 325000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore the clinical manifestations, early diagnosis, treatment options and prognosis of patients with Kawasaki disease shock syndrome (KDSS). **Methods**: The clinical data of 17 patients with KDSS were retrospectively collected. Four patients hospitalized at the same time were selected as the control group for each KDSS patient. The clinical characteristics and laboratory characteristics were compared. **Results**: Heart damage in the KDSS group was more severe. Compared with the control group, the left ventricular ejection fraction in the KDSS group decreased, and the amino terminal brain natriuretic peptide increased, which could be used as an effective indicator for early identification of KDSS. The incidence of coronary artery damage in the KDSS group was significantly higher than that in the control group. The platelet count in the KDSS group decreased; the number of neutrophils and C-reactive protein in the KDSS group were significantly higher than those in the control group. **Conclusion**: KDSS is a kind of severe form of Kawasaki disease, and its systemic inflammation and cardiac injury are more severe than those of non shock Kawasaki disease. The treatment of gamma globulin and vasoactive drugs is safe and effective, and the follow-up of most patients shows good prognosis.
[**Keywords**] Kawasaki disease; shock; cardiac injury

川崎病(Kawasaki disease,KD)是一种以全身中小动脉炎为主要病理改变的疾病,通常以发热、颈部淋巴结肿大、皮疹、口唇改变、指(趾)端改变、眼红为主要临床表现,部分患者可以累及心血管、消化系统、肾脏等系

作者简介:李晨(1991.08-),男,硕士,主治医师,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail: 6517040@zju.edu.cn。