

本文引用: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.

# 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

李 冉

(泰山医学院附属莱芜医院,莱芜市人民医院儿科,山东 莱芜 271100)

**[摘要]** **目的** 探讨小儿牛黄清心散对热性惊厥后脑损伤的保护作用。**方法** 将74例复杂性热性惊厥患儿随机分为治疗组40例和对照组34例,均予以常规治疗,治疗组加用小儿牛黄清心散口服,疗程14 d。比较两组治疗前后血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平及脑电图异常率。**结果** 治疗后治疗组血清NSE水平恢复情况优于对照组( $P<0.05$ );脑电图异常率也显著低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 小儿牛黄清心散治疗热性惊厥后脑损伤有明显疗效,且安全性良好。

**[关键词]** 热性惊厥;脑损伤;小儿牛黄清心散;神经元特异性烯醇化酶

**[中图分类号]** R272.3

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.02.027

## Neuroprotective Effects of Xiaoe Niuhuang Qingxin Powder on Febrile Seizures Induced Brain Injury

LI Ran

(Department of Pediatrics, Laiwu People's Hospital, Laiwu Hospital Affiliated to Taishan Medical College, Laiwu, Shandong 271100, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the neuroprotective effects of Xiaoe Niuhuang Qingxin powder on febrile seizures induced brain injury. **Methods** Totally 74 patients with complex febrile seizures were randomly assigned into the treatment group (40 cases) and the control group (34 cases). Both groups were treated with routine therapy, while the treatment group was additionally given oral Xiaoe Niuhuang Qingxin powder, 14 d of one course. The serum neuron specific enolase (NSE) level and abnormal rate of electroencephalogram were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the serum NSE level of treatment group was better than control group ( $P<0.05$ ), and the abnormal rate of electroencephalogram was also significantly lower than control group. **Conclusion** Xiaoe Niuhuang Qingxin powder in treating febrile seizures induced brain injury shows good effect and safety.

**[Keywords]** febrile seizures; brain injury; Xiaoe Niuhuang Qingxin powder; neuron specific enolase

热性惊厥(febrile seizures, FS)是儿童时期最常见的发作性疾病,影响2%~5%的儿童<sup>[1]</sup>。动物研究发现,热性惊厥可导致程度不等的脑损伤<sup>[2]</sup>,反复热性惊厥能引起学习记忆能力损害<sup>[3]</sup>。因此,如何用特异性生化指标发现惊厥后脑损伤的存在及脑损伤的治疗日益受到关注。有临床研究表明,神经元特异性烯醇化酶(NSE)在血和脑脊液(CSF)之间的变化有较好的相关性,故从临床实际出发,对FS患儿早期即可单检测血清中NSE来了解脑神经细胞的

损伤情况<sup>[4]</sup>。本研究选用NSE作为敏感指标,结合脑电图检测共同分析确定惊厥后脑损伤。在治疗过程中应用小儿牛黄清心散口服,研究其对热性惊厥后脑损伤的保护作用。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

因较多文献报道单纯性热性惊厥(SFS)对脑组织损伤轻微、恢复快<sup>[5-6]</sup>,故仅将脑损伤相对较重的

**[收稿日期]** 2016-11-05

**[作者简介]** 李 冉,男,本科,主治医师,研究方向:小儿内科疾病的诊断与治疗, E-mail: sdlwy11102@163.com。

复杂性热性惊厥(CFS)患儿纳入研究。选取本院儿科2012年1月至2016年1月期间住院诊断为CFS的患儿共74例,均符合文献诊断标准<sup>[7]</sup>,其原发疾病均为上下呼吸道感染,排除癫痫、脑性瘫痪或其他各种颅脑疾患的惊厥患儿及对试验用药过敏的患儿。将入选患儿随机分为两组,其中治疗组40例,男26例,女14例,年龄11个月至7岁;对照组34例,男21例,女13例,年龄12个月至7岁。两组性别、年龄、病程、惊厥发作次数、持续时间等经比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。同时随机抽取本院健康体检需要采血的30例健康儿童作为健康对照组,收集其血样标本,其性别、年龄和前两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 两组患儿一般资料比较

项目	治疗组	对照组	$t$ 或 $\chi^2$	$P$
例数	40	34		
男/女	26/14	21/13	0.08	$>0.05$
年龄(岁)	4.02±2.21	3.90±2.08	0.24	$>0.05$
惊厥发作次数	1.78±0.66	1.85±0.65	0.46	$>0.05$
惊厥持续总时间(min)	15.83±8.56	16.32±9.17	0.24	$>0.05$
惊厥后就诊时间(h)	3.40±2.56	3.18±2.70	0.36	$>0.05$

## 1.2 治疗方法

两组患儿均针对原发疾病给予相应的抗感染、退热等综合治疗,如有惊厥复发,及时给予地西洋0.3~0.5 mg/kg 缓慢静推或10%水合氯醛0.5 mL/kg 保留灌肠镇静处理。治疗组则在此基础上加小儿牛

黄清心散(山东方健制药有限公司生产,0.3 g/袋)口服,剂量如下:1岁以内,1次0.3 g,每日1次;1~3岁,1次0.3 g,每日2次;3岁以上,1次0.6 g,每日2次。疗程14 d。

## 1.3 观察指标

全部病例均于入院后4 h内行血清NSE检测,并在治疗第3、7、14天复查。NSE的测定采用化学发光法,仪器为罗氏公司生产的Roche Cobas-601电化学发光检测仪,试剂为配套试剂,测定步骤严格按照说明书进行,由专一技师统一操作,剔除溶血标本,正常参考范围 $<16.30$  ng/mL。在入院后2 d内行常规脑电图检查,并在治疗第7、14天时复查,由同一名脑电图技师负责检查的操作及结果判读。观察治疗期间惊厥有无复发,复发程度及体温、呼吸、心率、血压、肝肾功能等安全性指标。

## 1.4 统计学处理

采用PEMS 3.2软件进行数据分析。计量资料符合正态分布用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组发热持续时间、惊厥复发情况比较

治疗组患儿发热持续时间及惊厥复发平均持续时间均短于对照组患儿,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表2。

表2 两组患儿发热持续时间、惊厥复发情况比较

组别	例数	发热持续时间(d)	惊厥复发例数(%)	惊厥复发持续时间(min)
治疗组	40	2.00±0.95	3(7.50)	3.40±1.62
对照组	34	2.70±1.15	7(20.59)	4.85±1.47
$t$ 或 $\chi^2$		2.87	2.69	4.00
$P$		$<0.01$	$>0.05$	$<0.01$

### 2.2 两组治疗前后血清NSE水平比较

治疗前两组患儿NSE水平差异无统计学意义( $t=0.22, P>0.05$ ),而与健康对照组比较差异具有统计学意义( $t=6.00, t=5.85, P<0.01$ )。治疗第3天,治疗组患儿血清NSE水平和治疗前相比显著降低( $t=2.76, P<0.01$ ),而对照组和治疗前无显著差异( $t=0.55, P>0.05$ )。在治疗第3、7、14天两组患儿血清NSE水平比较差异均有统计学意义( $t=2.05, t=4.34,$

$t=2.57, P<0.05$ )。治疗组在治疗第7天血清NSE水平已基本回落至正常,与健康对照组相比差异无统计学意义( $t=0.89, P>0.05$ ),而对照组在治疗第14天NSE水平仍显著高于健康对照组( $t=2.80, P<0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组治疗前后脑电图情况比较

74例CFS患儿中入院后脑电图异常49例(66.2%),其中治疗组27例,对照组22例,多为顶

表3 两组血清NSE水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

组别	例数	治疗前	治疗3 d	治疗7 d	治疗14 d
治疗组	40	26.02±14.28**	18.37±10.22* $\Delta\Delta\#$	10.84±3.69 $\Delta\Delta\#$	10.55±2.94 $\Delta\Delta\#$
对照组	34	25.31±13.97**	23.58±11.64**	17.10±8.87* $\Delta$	12.78±4.48* $\Delta$
健康对照组	30	10.12±2.80			

注:与健康对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与治疗前比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$ ;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

枕部基本节律变慢,波幅增高,呈弥漫性或阵发性,治疗组及对照组各有3例出现顶区或颞区尖波、棘波、尖-慢波、棘-慢波等。治疗后第7、14天复查脑电图其异常率治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组患儿脑电图异常率比较 [例(%)]

组别	例数	入院2 d内	治疗7 d	治疗14 d
治疗组	40	27(67.5)	12(30.0)	3(7.50)
对照组	34	22(64.7)	19(55.9)	10(29.4)
$\chi^2$		0.06	5.14	6.01
$P$		>0.05	<0.05	<0.05

## 2.4 不良反应

治疗组患儿共有2例出现临床不良反应,其中腹泻1例,呕吐1例,不良反应程度轻微,均不需特殊处理,无患儿因不良反应而退出。

## 3 讨论

FS是儿童时期常见的惊厥性疾病,一般分为两型:SFS和CFS。SFS持续时间较短,可自行缓解,对脑组织不造成损伤或造成的损伤较小<sup>[5,8]</sup>。而CFS因惊厥持续时间长或惊厥发作次数多常导致更为严重的神经元损伤<sup>[4-5,8]</sup>。NSE是细胞能量代谢活动中参与糖酵解过程的关键酶,以二聚体形式存在于胞质中的特异性蛋白,其存在于神经元细胞和神经内分泌细胞内,在脑脊液和血液中的含量甚微<sup>[9]</sup>。脑损伤时细胞坏死溶解,血脑屏障被破坏,NSE可进入脑脊液和血液中,使血液中NSE水平显著增加<sup>[10]</sup>,是能特异性的反应神经元损伤的标志物。本研究显示CFS患儿血清NSE水平较健康对照组升高,差异有统计学意义,说明CFS能引起明显的脑损伤,与既往多篇文献一致<sup>[4-5,8]</sup>。因此,临床上对复杂型热性惊厥的处理,除抗感染治疗原发病、控制体温、及时镇静等之外,早期进行脑保护治疗可能减轻脑损伤,改善预后。

小儿牛黄清心散是我国古代验方,主要含天麻、胆南星、黄连、赤芍、大黄、全蝎、水牛角浓缩粉、僵蚕(麸炒)、体外培育牛黄、琥珀、雄黄、冰片、朱砂、金礞石(煅)等14味中药。中医学认为可用于小儿内热、急惊痰喘、四肢抽搐、神志昏迷等症的治疗。其各种单一组分的药效及机制研究相对较多,如天麻具有镇静催眠、抗惊厥、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、提高学习能力、抗炎、增强免疫等多重作用<sup>[11]</sup>;全蝎具有明显的神经保护作用,抑制癫痫发作后的神经细胞凋亡<sup>[12]</sup>,对防止癫痫发作造成的持久性脑损伤可能具有良好的作用,并降低癫痫复发的风险<sup>[13]</sup>;体外培育牛黄性状、结构、微观结构、成分、含量均与优质天然牛黄一致<sup>[14]</sup>,能通过增加中枢抑制性神经递质的含量发挥镇静作用,并能拮抗兴奋性氨基酸的神经毒性,减少一氧化氮和自由基的生成,降低脑缺血中细胞凋亡的发生,对癫痫及脑缺血再灌注损伤具有明显保护作用<sup>[15]</sup>;冰片是一种良好的口服吸收促进剂,可以促进胃肠道对其他药物的吸收<sup>[16]</sup>,并能诱导血脑屏障有限度、有选择而又无损伤(或低损伤)的开放,提高治疗药物在脑中的浓度,具有镇静、耐缺氧等作用<sup>[17]</sup>。但复方的实质是一种特殊的化学药物整体,既不是同类药物的并列,也不是相同药效的相加,而是依据中医君臣佐使配伍理论而组成的,讲究的是药物整体对人体的调节作用<sup>[18]</sup>。近年来对小儿牛黄清心散整方研究逐渐增多,近期有动物研究表明,高剂量的小儿牛黄清心散有较好的预防惊厥的作用<sup>[19]</sup>,并能有效减少惊厥性脑损伤<sup>[20]</sup>。推测其可能通过下调IL-1 $\beta$ ,减少大脑皮层和海马神经元坏死凋亡,抑制胶质细胞活化产生的下游损伤通路,发挥脑保护作用<sup>[20]</sup>。由于无法对人类大脑进行病理学观察,临床上只能通过间接方法发现惊厥性脑损伤并观察治疗的效果。故本研究选择敏感指标NSE并结合脑电图改变,共同分析脑损伤的程度及恢复情况。研究

结果显示,口服小儿牛黄清心散的治疗组能快速降低血清NSE水平,显著改善惊厥后脑电图异常,提示其具有改善惊厥后脑损伤的作用。而且小儿牛黄清心散口服依从性高,安全性好,可以作为热性惊厥治疗的常规用药。

#### 参考文献:

- [1] 郭虎,郑 帆.热性惊厥处理指南解读[J].实用儿科临床杂志,2011,26(6):467-468.
- [2] 施晓容,邵巧燕,刘俊红,等.脂多糖联合海人藻酸诱导的热性惊厥导致幼鼠海马神经元凋亡[J].福建医科大学学报,2012,46(2):104-107.
- [3] 常杏芝,秦 炯,游石琼,等.反复热性惊厥对大鼠学习记忆的影响及其机制[J].实用儿科临床杂志,2003,18(3):169-171.
- [4] 李光乾,林忠东,叶秀云,等.热性惊厥患儿血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶、S-100 $\beta$ 蛋白及髓鞘碱性蛋白的测定[J].中华神经科杂志,2004,37(4):376-378.
- [5] 陈昭仪,范 联,招顺万,等.儿童热性惊厥血清神经元特异性烯醇化酶变化及其临床意义研究[J].现代医药卫生,2015,31(4):497-499.
- [6] 赵园园,刘长云,李良辉,等.肌酸激酶同工酶与血浆内皮素检测结合脑电图检查判断热性惊厥患儿脑损伤的程度及预后[J].中国实用儿科杂志,2007,22(11):844-846.
- [7] 李 冉,孙兆燕,李 华.热性惊厥患者血清NSE、CK-MB、hs-cTnT水平及临床意义[J].实用医药杂志,2016,33(8):712-713.
- [8] 张 胜,周 涛,付四毛,等.单纯型和复杂型热性惊厥患儿脑脊液及血清白细胞介素2、6和神经元特异性烯醇化酶的改变[J].中国小儿急救医学,2010,17(4):350-351.
- [9] 吴 春,魏光辉.血清神经元特异性烯醇化酶水平的研究进展[J].重庆医学,2010,39(21):2985-2987.
- [10] 李 宏,周菊花,沈 蔚,等.热性惊厥患儿血清硫化氢水平测定及其与血清神经元特异性烯醇化酶的相关性[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(10):786-789.
- [11] 孙泽阳,胡东鸣.天麻及其活性成分药效作用的实验研究[J].中国野生植物资源,2012,31(3):1-7.
- [12] 喻 良,孙红斌,梁 益,等.全蝎醇提取物对氯化锂-毛果芸香碱诱导癫痫持续状态模型大鼠海马神经细胞caspase-3表达的影响[J].中国临床神经科学,2009,17(6):567-572.
- [13] 梁 益,孙红斌,喻 良,等.全蝎醇提取物与丙戊酸干预氯化锂-匹罗卡品慢性点燃模型大鼠癫痫发作的疗效比较[J].实用医院临床杂志,2012,9(2):52-54.
- [14] 蔡红娇,裘法祖,刘仁则.体外培育牛黄的药学研究[J].中国天然药物,2004,2(6):335-338.
- [15] 吴 涛,张程亮,蔡红娇,等.牛黄及体外培育牛黄的药理作用研究进展[J].中国药师,2014,17(8):1396-1399.
- [16] 张海燕,邬伟魁,芦 乾,等.冰片促进口服药物吸收的研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):294-297.
- [17] 吕旭潇,孙明江,孙凤志.冰片促进药物透过血脑屏障的研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(7):878-881.
- [18] 郭立民,王长云,顾谦群,等.中药复方效应物质基础研究方法及其发展趋势[J].中成药,2007,29(1):118-121.
- [19] 李文娟,蒋 莉,陈恒胜,等.小儿牛黄清心散预防大鼠惊厥作用的研究[J].中成药,2014,36(2):244-248.
- [20] 李文娟,蒋 莉,陈恒胜,等.小儿牛黄清心散对幼年大鼠惊厥性脑损伤的保护作用[J].中成药,2014,36(5):892-897.

(本文编辑 马 薇)