

## 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

周红亮, 章建英, 陈洁\*

连云港市第二人民医院 儿科, 江苏 连云港 222000

**摘要:** **目的** 探讨小儿牛黄清心散联合左乙拉西坦片治疗小儿热性惊厥的临床疗效。**方法** 选取2015年10月—2018年6月连云港市第二人民医院收治的126例小儿热性惊厥患者作为研究对象,根据治疗方法的不同,将患者分为对照组和治疗组,每组各63例。对照组口服左乙拉西坦片,初始剂量为15 mg/kg, 2次/d,第8~12天剂量为10 mg/kg, 2次/d,第13~15天剂量为5 mg/kg, 2次/d,第16天停药。治疗组在对照组治疗的基础上口服小儿牛黄清心散,1岁以内,0.5袋/次,1~3岁,1袋/次,3岁以上,1.5袋/次,2次/d。两组患儿均治疗15 d,并随访1年。观察两组的临床疗效,比较两组的临床症状改善情况、脑神经因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.0%、95.2%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组退热时间、止惊时间明显短于对照组,惊厥复发率、癫痫转化率明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 $\beta$ 蛋白(S-100 $\beta$ )水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组血清脑神经因子水平明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 小儿牛黄清心散联合左乙拉西坦片治疗小儿热性惊厥具有较好的临床疗效,可改善临床症状,促进脑功能的恢复,减少复发情况,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 小儿牛黄清心散;左乙拉西坦片;小儿热性惊厥;临床症状;脑神经因子

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)11-3306-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.024

## Clinical study on Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder combined with levilaxetam in treatment of febrile convulsion in children

ZHOU Hong-liang, ZHANG Jian-ying, CHEN Jie

Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder combined with Levetiracetam Tablets in treatment of febrile convulsion in children. **Methods** Children (126 cases) with febrile convulsion in the Second People's Hospital of Lianyungang from October 2015 to June 2018 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, children were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Children in the control group were *po* administered with Levetiracetam Tablets, starting dosage 15 mg/kg, twice daily, then the dose was 10 mg/kg on the 8th to 12th day, twice daily, and 5 mg/kg on the 13th to 15th day, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder on the basis of the control group, within 1 year old, 0.5 bags/time, 1 — 3 years old, 1 bag/time, 3 years old and over, twice daily. Children in two groups were treated for 15 d, and followed up for one year. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the improvement of clinical symptoms, and the cerebral neural factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.0% and 95.2%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the antipyretic time and the anticonvulsive time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and the convulsion recurrence rate and the epileptic conversion rate in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of BDNF, NSE, and S-100 $\beta$  in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the cerebral neural factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder combined with Levetiracetam

收稿日期: 2019-07-10

作者简介: 周红亮(1980—),男,江苏连云港人,主治医师,本科,从事儿童神经疾病诊疗。E-mail: hongliang20035@163.com

\*通信作者 陈洁,女,本科,从事儿童神经,内分泌疾病诊疗。E-mail: 176781787@qq.com

Tablets has clinical curative effect in treatment of febrile convulsion in children, can improve the clinical symptoms, promote the recovery of brain function, and reduce the recurrence, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder; Levetiracetam Tablets; febrile convulsion in children; clinical symptom; cerebral neural factor

热性惊厥是婴幼儿常见的急性病,常由急性扁桃体炎、急性上呼吸道感染、肠炎等诱发,主要表现为突然发作的阵挛性抽搐、肌群强直,并伴有意识障碍<sup>[1]</sup>。左乙拉西坦可预防小儿热性惊厥反复发作,减少脑损伤,提高机体的免疫功能<sup>[2]</sup>。小儿牛黄清心散对热性惊厥后脑损伤的疗效明显,且安全性良好<sup>[3]</sup>。本研究选取连云港市第二人民医院收治的126例小儿热性惊厥患者作为研究对象,探讨小儿牛黄清心散联合左乙拉西坦片的临床疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年10月—2018年6月连云港市第二人民医院收治的126例小儿热性惊厥患者作为研究对象。其中男69例,女57例;年龄8个月~6岁,平均 $(3.09 \pm 1.08)$ 岁;体温 $37.6 \sim 41.1$ ℃,平均 $(38.70 \pm 0.51)$ ℃;其中上呼吸道感染74例,支气管肺炎35例,急性肠炎17例;单纯型61例,复杂型55例。本研究经过医院伦理委员会批准。

纳入标准:均符合《实用儿科学》、《中医儿科学》中热性惊厥相关诊断标准<sup>[4-5]</sup>;病程均在1~2 d;患儿家属均知情同意。

排除标准:惊厥发作时无发热;合并心肝肾等功能障碍;颅内感染或癫痫、脑性瘫痪等颅内病变引起的惊厥;遗传性疾病和先天代谢性疾病;自身免疫系统疾病;对研究使用药物过敏。

### 1.2 分组和治疗方法

根据治疗方法的不同将患者分为对照组和治疗组,每组各63例。其中对照组有男34例,女29例;年龄8个月~6岁,平均 $(3.02 \pm 1.13)$ 岁;体温 $37.4 \sim 41.0$ ℃,平均 $(38.57 \pm 0.49)$ ℃;其中上呼吸道感染36例,支气管肺炎18例,急性肠炎9例;单纯型35例,复杂型28例。治疗组有男35例,女28例;年龄10个月~6岁,平均 $(3.15 \pm 1.02)$ 岁;体温 $37.8 \sim 41.2$ ℃,平均 $(38.82 \pm 0.54)$ ℃;其中上呼吸道感染38例,支气管肺炎17例,急性肠炎8例;单纯型36例,复杂型27例。两组患者的一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

两组患儿均进行常规治疗,退热、抗感染、维持水电解质、营养支持、降颅压等。对照组患者口

服左乙拉西坦片(重庆圣华曦药业股份有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号:150714、170120),初始剂量为15 mg/kg,2次/d,第8~12天剂量为10 mg/kg,2次/d,第13~15天剂量为5 mg/kg,2次/d,第16天停药。治疗组在对照组治疗的基础上口服小儿牛黄清心散(山东广育堂国药有限公司生产,规格0.3 g/袋,产品批号:150823、170108),1岁以内,0.5袋/次,1~3岁,1袋/次,3岁以上,1.5袋/次,2次/d。两组患儿均治疗15 d。两组患者均随访1年,每3个月复查一次,包括血常规、肝肾功能、水电解质,每半年复查24 h动态脑电图(EEG)。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>

治愈:体温正常,惊厥停止,未再发作;无效:未达到以上标准者。

总有效率=治愈/总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 临床症状改善情况** 治疗过程中记录两组患儿的退热时间、止惊时间。

**1.4.2 临床好转情况** 治疗结束后,在随访过程中,记录两组患儿的惊厥复发率、癫痫转化率。复发定义:肛温超过 $38.5$ ℃(或腋温超过 $38$ ℃)、意识丧失,部分或全身性抽搐或阵挛,呼吸困难、口吐白沫、皮肤苍白或发绀、双侧眼球向上转动。癫痫转化标准<sup>[6]</sup>:患儿出现2次及以上无热惊厥,或1次无热惊厥,并伴有EEG痫样放电。

**1.4.3 脑神经因子** 患儿在入院后及治疗结束后,抽取清晨空腹静脉血2 mL,以3 000 r/min离心15 min,分离获得血清,置于 $-80$ ℃保存待检。脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 $\beta$ 蛋白(S-100 $\beta$ )均使用美国Molecular Devices VersaMax酶标仪、采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒均购自美国R&D公司。

### 1.5 不良反应观察

治疗过程中观察两组患儿发生的不良反应。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件对本研究结果进行分析,脑神经因子为计量资料,用 $t$ 检验方法分析;临床疗效、临床症状改善情况、临床好转情况、不

不良反应发生率为计数资料, 用 $\chi^2$ 检验方法分析。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效的比较

治疗后, 对照组治愈 51 例, 总有效率为 81.0%; 治疗组治愈 60 例, 总有效率为 95.2%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组临床症状改善情况比较

治疗后, 治疗组退热时间、止惊时间明显短于

对照组, 惊厥复发率、癫痫转化率明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组脑神经因子比较

治疗后, 两组血清 BDNF、NSE、S-100 $\beta$  水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组血清脑神经因子水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|--------|
| 对照 | 63  | 51   | 12   | 81.0   |
| 治疗 | 63  | 60   | 3    | 95.2*  |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 63$ )

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptoms between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 63$ )

| 组别 | 退热时间/h           | 止惊时间/min         | 惊厥复发情况 |       | 癫痫转化情况   |       |
|----|------------------|------------------|--------|-------|----------|-------|
|    |                  |                  | n/例    | 复发率/% | 止惊时间/min | 转化率/% |
| 对照 | 4.37 $\pm$ 1.35  | 3.57 $\pm$ 1.66  | 13     | 20.6  | 4        | 6.7   |
| 治疗 | 2.87 $\pm$ 1.24* | 1.53 $\pm$ 0.54* | 3      | 4.8*  | 0        | 0.0*  |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组脑神经因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 63$ )

Table 3 Comparison on cerebral neural factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 63$ )

| 组别 | 观察时间 | BDNF/( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | NSE/( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) | S-100 $\beta$ /( $\mu\text{g L}^{-1}$ ) |
|----|------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| 对照 | 治疗前  | 21.64 $\pm$ 4.11              | 13.98 $\pm$ 2.38             | 0.97 $\pm$ 0.21                         |
|    | 治疗后  | 10.54 $\pm$ 2.13*             | 9.05 $\pm$ 2.35*             | 0.61 $\pm$ 0.14*                        |
| 治疗 | 治疗前  | 21.35 $\pm$ 4.27              | 13.57 $\pm$ 2.41             | 0.95 $\pm$ 0.18                         |
|    | 治疗后  | 6.84 $\pm$ 1.38* $\Delta$     | 6.42 $\pm$ 2.03* $\Delta$    | 0.43 $\pm$ 0.09* $\Delta$               |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\Delta P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\Delta P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生嗜睡 3 例, 乏力 3 例, 不良反应发生率为 9.5%; 治疗组发生嗜睡 2 例, 乏力 1 例, 不良反应发生率为 4.8%。两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

热性惊厥好发于婴幼儿时期, 短时间发生的热性惊厥或单纯热性惊厥不会对脑部造成损伤, 但如果是持续性、反复发作就会对脑部造成影响, 引起

患儿记忆力减退、行为异常、智力低下等, 严重者转化为癫痫等神经系统疾病<sup>[8]</sup>。

小儿牛黄清心散来自于《万病回春》中千金散加味, 组方包括天麻、胆南星、赤芍、全蝎、黄连、大黄、水牛角浓缩粉等中药, 具有清热化痰、镇惊止痉的功效, 临床上常用于小儿内热, 急惊痰喘, 四肢抽搐, 神志昏迷<sup>[11]</sup>。小儿牛黄清心散有利于促进热性惊厥患儿血清肌酸激酶同工酶和脑电图更快恢复正常<sup>[12]</sup>。研究表明, 小儿牛黄清心散对由

戊四唑引起的幼鼠惊厥性脑损伤具有保护作用<sup>[13]</sup>。左乙拉西坦是一种新型的抗癫痫药,主要作用机制是通过抑制N型钙离子通道,并穿透血脑屏障进入脑皮质和海马细胞外液,抑制癫痫放电,其还可保护血脑屏障的超微结构,减少因发热引起的惊厥<sup>[9]</sup>。左乙拉西坦能有效预防热性惊厥的复发,且不良反应少,患儿的依从性、耐受性好<sup>[10]</sup>。研究表明,不同剂量的左乙拉西坦均能有效防治小儿热性惊厥,减少脑电图异常<sup>[14]</sup>。本研究结果表明,相比于对照组,治疗组的总有效率明显更高。另外,相比于对照组,治疗组的退热时间、止惊时间均更短( $P<0.05$ ),惊厥复发率、癫痫转化率均更低( $P<0.05$ )。提示小儿牛黄清心散联合左乙拉西坦能快速缓解小儿热性惊厥的临床症状,并且有效降低惊厥的复发,防止转化为癫痫。另外,治疗组不良反应发生率明显更低( $P<0.05$ ),提示在小儿牛黄清心散辅助下明显减少了左乙拉西坦的不良反应。

BDNF主要存在于中枢神经组织中,有利于神经元的存活;NSE是临床检测神经元坏死的常用指标,具有特异性高、稳定性好、检测方便等优点;S-100 $\beta$ 是一种酸性结合蛋白,主要存在于中枢神经组织的星形胶质细胞、少突胶质细胞等中,当神经细胞受损时,S-100 $\beta$ 可从胶质细胞出来进入血液循环,其水平高低可代表脑损伤程度<sup>[15]</sup>。本研究表明,相比于对照组,治疗组血清BDNF、NSE、S-100 $\beta$ 水平明显更低( $P<0.05$ ),提示小儿牛黄清心散联合左乙拉西坦片可有效减少小儿热性惊厥的脑损伤,促进脑功能的恢复。

综上所述,小儿牛黄清心散联合左乙拉西坦片治疗小儿热性惊厥具有较好的临床疗效,可改善临床症状,促进脑功能的恢复,减少复发情况,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

[1] 李瑞林,郭亚乐,周戡平.热性惊厥的新进展[J].临

床儿科杂志,2002,20(4):245-246.

- [2] 王和生.左乙拉西坦治疗小儿热性惊厥临床疗效及对患儿脑神经相关因子和免疫功能的影响[J].空军医学杂志,2018,34(3):170-173.
- [3] 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.
- [4] 胡亚美,江载芳,诸福棠.实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2003:807.
- [5] 汪受传.中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社,2004:210.
- [6] 中华医学会.临床诊疗指南(癫痫病分册)[M].北京:人民卫生出版社,2007:5-12.
- [7] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].第2版.北京:人民军医出版社出版,2002:280.
- [8] 董准富,潘家华.小儿热性惊厥发病相关因素的研究进展[J].医学综述,2009,15(21):3270-3273.
- [9] 李学超,王淼,王建忠,等.左乙拉西坦对热性惊厥大鼠治疗作用的研究[J].实用药物与临床,2017,20(1):23-26.
- [10] 赵海丰,吴艳,吕冰聪,等.左乙拉西坦预防小儿热性惊厥复发的临床效果及安全性研究[J].临床药物治疗杂志,2018,16(2):73-76,92.
- [11] 李峰.小儿牛黄清心散治疗幼儿急疹预防热性惊厥的临床观察[J].航空航天医学杂志,2016,27(9):1147-1148.
- [12] 李云华,刘茜茜,王蕾.小儿牛黄清心散对热性惊厥患儿血清CK-BB及脑电图的影响[J].山东中医杂志,2012,31(10):724-725.
- [13] 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.
- [14] 张润春,王玉珍,刘寅,等.不同剂量左乙拉西坦短期应用防治小儿热性惊厥的效果及对脑电图的影响[J].解放军医药杂志,2019,31(2):98-101.
- [15] 赵丽梅,赵玉萍,高翠红,等.热性惊厥患儿血气指标变化与BDNF、NSE、S100 $\beta$ 表达水平的相关性分析[J].热带医学杂志,2015,15(7):920-921,935.