

地区儿童肺炎致病菌群分布及其耐药性,且样本量较小,存在较大的局限性,下一步计划持续进行相关监测,加大样本量,以更好地指导临床应用,提高疗效,减少细菌耐药性的产生。

参考文献:

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2015:1253-1262.
- [2] 陈晓英,张艳,唐小飞,等. 基层医院儿科病区病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(3):42-44.
- [3] 李英,高杰,商亚敏. 2013-2015 年儿童下呼吸道感染分离菌类型及耐药性变迁[J]. 中国病原微生物学杂志,2017,12(2):160-164.
- [4] 彭懿,舒畅,符州. 1 613 例儿童社区获得性肺炎的病原菌变迁及耐药特点[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(10):32-38.
- [5] 董方,甄景慧,王艳,等. 住院患儿细菌培养标本分离肺炎链球菌特征分析[J]. 中国实用儿科杂志,2016,31(3):201-205.
- [6] 陈炯,陈亚萍. 宁波市儿童肺炎链球菌感染流行情况及其耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(8):43-45.
- [7] 杨东,肖创清. 肺炎链球菌耐药机制与治疗研究的新进展[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(1):237-238.
- [8] 袁翊,陈文碧,刘靳波,等. 儿童下呼吸道临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):552-557.
- [9] 丁正祥,王义长,徐小红. 2013-2014 年三门县儿童呼吸道流感嗜血杆菌生物分型及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(4):40-43.
- [10] 田辉莲,史伟,周慧芳,等. 维吾尔族儿童鼻咽部肺炎链球菌和流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌的血清型分布与耐药性[J]. 中华儿科杂志,2018,56(4):279-283.
- [11] 胡俊,王晓蕾,艾涛,等. 下呼吸道感染住院患儿流感嗜血杆菌感染前瞻性多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志,2016,54(2):119-125.
- [12] 程小平,史伟,熊维,等. 呼吸道感染患儿卡他莫拉菌携带情况及耐药性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(21):1634-1637.
- [13] 唐萍,史伟,曾海玲,等. 1 082 例呼吸道感染住院患儿鼻咽部携带卡他莫拉菌状况及其耐药性分析[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(8):707-712.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-06-21 修回日期 2018-09-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.016

• 综述 •

苯二氮䓬类药物治疗癫痫应用进展

李思佳 综述,黄志 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R971

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)01-0049-05

Progress of Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy

Li Sijia, Huang Zhi (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

苯二氮䓬类药物(benzodiazepines, BZDs)是 γ -氨基丁酸 A ($GABA_A$)受体的正变构调节剂,通过提高抑制性神经递质 GABA 与受体的亲和力,达到抑制中枢神经系统的效应,是最常见的精神类药物,临床常用于治疗焦虑、失眠、癫痫、酒精依赖等。癫痫(epilepsy)是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。BZDs 因其脂溶性高、起效快、疗效肯定、短期使用相对安全等特点,可用于治疗不同形式的癫痫发作。但由于 BZDs 的过度镇静作用,长期使用存在耐受性甚至依赖性不良反应,其临床使用受到一定的限制。本文就 BZDs 在癫痫及相关疾病治疗中的作用及机制最新进展进行综述,为临床医师选择该类药物提供一定的帮助和参考。

1 BZDs 的药理学机制研究进展

1.1 BZDs 的作用机制

BZDs 是一类广谱抗癫痫药,目前广泛用于小儿多种癫痫发作的辅助治疗及癫痫持续状态治疗^[1]。BZDs 能与中枢神经系统的苯二氮䓬(BZD)受体相结合,BZD 受体位于 γ -氨基丁酸 A ($GABA_A$)受体的 α 与 γ 两个亚单位之间。BZDs 是 $GABA_A$ 受体的正变构调节剂,通过提高 GABA 与 $GABA_A$ 受体的亲和力,增加氯离子通道的开放频率,使大量氯离子流入神经元,细胞膜超极化,进而使兴奋时去极化更加困难,从而达到提高 GABA 对中枢神经系统抑制效应的目标。

1.2 BZD 受体分型及研究进展

BZDs 药理学特性主要由 $GABA_A$ 受体中的亚单位 α 决定, $GABA_A$ 受体由 3 种亚单位($\alpha 1$ - $\alpha 6$ 、 $\beta 1$ - $\beta 3$ 、 $\gamma 1$ - $\gamma 3$)以 2:2:1 的比例组成,5 个亚单位围成 1 个环,中间是氯离子通道^[2]。不同的亚单位和亚型的组合提供了具有不同特性的受体,目前发现的 BZD 受体可分为 BZD1、BZD2 和

BZD3 三种, BZD1 和 BZD2 分布在中枢神经系统, 又称中枢苯二氮受体(central benzo diazepine receptor, CBR), BZD3 主要分布在周围神经系统, 又称外周苯二氮受体(peripheral benzodiazepine receptor, PBR)^[3]。BZD1 受体主要由 $\alpha 1$ 亚单位构成, 多分布在大脑皮质、丘脑及小脑等网状结构, 具有介导抗焦虑、催眠和抗惊厥作用, 还有介导顺行性遗忘和依赖的倾向。BZD2 受体由 $\alpha 2$ 或 $\alpha 3$ 或 $\alpha 5$ 亚基构成, 主要分布于大脑皮层(运动神经元)、边缘系统、纹状体和椎管神经锥体神经元上, 具有介导中枢性镇静、镇痛、肌肉松弛及改善焦虑、抑郁症状和部分抗惊厥等作用, 但可能引起共济失调, 并可能影响记忆能力; BZD3 分布于全身组织细胞线粒体膜外侧。2006 年 Papadopoulos V 等^[4]提出了 18 ku 转位蛋白(18 ku human translocator protein, TSPO), 将其作为 BZD3 的新名称。TSPO 参与不同的病理进程, 如缺血/再灌注损伤、脑损伤、特定形式的癫痫发作, 中枢神经系统退行性病变及周围神经病变可能与 BZDs 的耐受和撤药反应的发生有一定的关系。

表 1 常见 BZDs 药代动力学特征

药物	生物利用度/%	半衰期/h	达峰时间/h	等效剂量	特点	主要临床应用
地西洋	100	20~50	0.5~1.5	10	长效, 中等强度	抗惊厥, 抗焦虑, 镇静和肌肉松弛
劳拉西洋	99	10~20	2.4	2.5	高效能, 中短效	抗惊厥, 抗焦虑
氯硝西洋	>80	20~60	1~4	1	长效	抗惊厥作用比硝西洋强 5 倍, 可用于治疗各种类型的癫痫发作
硝西洋	78	18~30	2		中、长效	抗惊厥, 抗焦虑, 镇静和肌肉松弛
咪达唑仑	100	1~3	0.5~1.0	15	短效, 有明显首过效应	癫痫持续状态
氯巴占	80~90	36~82	1~3		长效	常用于难治性癫痫
艾司唑仑	90	10~24	<2	3	中效	常用于短期治疗失眠
阿普唑仑	>80	11~15	1~2	1	高效价, 中等半衰期	通常用于治疗恐慌症和焦虑症。

2 常见 BZDs 在癫痫长期治疗中的临床应用

癫痫是一种慢性脑部疾病, 其定义为^[8]: (1) 至少 2 次间隔 >24 h 的非诱发性(或反射性)发作; (2) 一次非诱发性(或反射性)发作, 并且在未来 10 年内, 再次发作风险与 2 次非诱发性发作后的再发风险相当时(至少 60%); (3) 诊断为某种癫痫综合征。癫痫的类型有许多种, 其治疗方法也多种多样, 其中口服抗癫痫药物是最重要和最基本的治疗方法。由于 BZDs 具有滥用、耐受性、过度镇静和认知能力下降等潜在危害, 近几十年来, 其作为癫痫维持治疗的使用已呈明显的下降趋势^[9-10], 但在难治性癫痫的治疗中仍发挥着作用, 其中氯硝西洋(clonazepam, CZP)和硝西洋(nitrazepam, NZP)作为传统抗癫痫药物, 长期作为二线辅助用药应用于临床, 氯巴占(clobazam, CLB)作为新型抗癫痫药物, 自 1970 年以来已在世界范围内广泛用于癫痫的治疗中。

2.1 氯硝西洋(CZP)和硝西洋(NZP)

CZP 和 NZP 均属于中长效 BZDs, 它们几乎不作为一线抗癫痫药物使用, 而被推荐用于各种类型癫痫的二线辅助用药, 主要用于辅助治疗不同类型的难治性癫痫, 有报道对少数应用丙戊酸发作未控制的失神发作加用 BZDs, 如 CZP 和 NZP, 可达到较满意的效果^[11]。

CZP 抗惊厥作用比 NZP 强, 既抑制癫痫病灶的发作性放电, 也抑制放电活动向周围组织的扩散。在欧盟及美国

近年来, 大量 GABA_A 受体亚型的发现使人们对 BZDs 作用谱的认识更进一步, BZDs 的总体选择性还不足以选择性激活单个 GABA_A 受体亚型, 研究者们使用点基因突变的小鼠来研究受体亚型的作用, 在啮齿类动物模型中开发出了亚型选择性靶向技术, 有了一些新的发现^[5]。 $\alpha 1\beta\gamma 2$ 受体介导安定镇静、顺行遗忘作用, 部分介导地西洋的抗惊厥作用, 含有 $\alpha 3$ 亚型的受体似乎也介导了氯硝西洋的抗失神作用, $\alpha 5\beta\gamma 2$ 受体对学习和记忆有影响, 例如通过敲除 $\alpha 5$ 亚基来增强小鼠的空间记忆力。

1.3 BZDs 的药理作用特点

所有的 BZDs 都是脂溶性药物, 脂溶性较高的 BZDs 快速从胃肠道吸收并通过浓度梯度被动扩散快速进入脑内, 起效快, 而低脂溶性药物起效慢, 从脑内清除缓慢, 作用持续时间更长。几乎所有 BZDs 主要通过肝脏代谢, 对自身代谢没有诱导作用。按照清除半衰期, 可将其分为短效、中效及长效三大类。常见的 BZDs 药代动力学特征见表 1^[6-7]。

被批准用于恐慌症和多种癫痫发作的单药或辅助治疗, 包括 Lennox-Gastaut 综合征(LGS)、肌阵挛发作、失神发作等。在国内儿童癫痫的初始单药治疗专家共识^[12]中指出, CZP 可以作为儿童癫痫全面性发作(包括肌阵挛发作及失神发作)、多种癫痫综合征(包括 LGS、婴儿痉挛症、Dravet 综合征、青少年肌阵挛癫痫等)的二线辅助用药, 典型局灶性发作不推荐使用 CZP。具体用法为: 儿童起始剂量 0.01~0.03 mg/(kg·d), 分 2~3 次口服, 每 3 d 增加 0.25~0.50 mg, 至维持剂量 0.1~0.2 mg/(kg·d)或出现不良反应为止, 总疗程不应超过 3~6 个月。为了对 CZP 的疗效和耐受性进行系统的评估, 2018 年有学者搜索了 Cochrane、Medline、ICTRP 等多个数据库, 其中包含了已发表和未发表的医学研究结果(截至 2017 年 9 月), 没有发现可以证明 CZP 作为成人和儿童难治的局灶性或全身性癫痫发作的附加治疗疗效的双盲随机对照试验^[13], 所以 CZP 在癫痫治疗中的作用有待进一步研究。

NZP 可以抑制各种类型癫痫的病性放电, 对高峰节律紊乱的作用尤其突出, 因其疗效肯定、价格低廉而常被用于经济条件较差的 West 综合征、肌阵挛发作、强直阵挛性发作、失张力发作及复杂部分性发作等患者的添加治疗, 儿童用药维持剂量 5~10 mg/d, NZP 长期使用临床应用较少。

CZP 和 NZP 的副作用也是 BZDs 的共同特点: 嗜睡、头昏、乏力、眩晕、言语不清、记忆力障碍、共济失调及行为紊乱、计算力下降、流涎、支气管分泌物过多等^[14]。长期使用

的副作用主要是耐受性和依赖,故在使用时应当缓慢调整剂量,根据患者的反应制定个体化的用药方案。

2.2 氯巴占 (CLB)

CLB 在欧盟作为抗癫痫药和抗焦虑药物已应用多年,已广泛应用于癫痫的辅助治疗,在许多国家也被用作儿科癫痫的一线抗癫痫药物,但在美国直到 2011 年 10 月才被批准用于年龄 >2 岁的 LGS 相关癫痫发作的辅助治疗^[15],国内市场尚无该药。CLB 是 1,5-BZDs,对与抗癫痫活性相关的 α -2 亚基亲和力较高,而对已知有助于镇静的亚基亲和力较低(α -1),正是由于 CLB 独特的化学结构、受体结合特性和临床效应,可能比 1,4-BZDs 具有更好的安全性,以及其他 BZDs 可能不具备的持续疗效^[16]。具体用法:起始剂量 0.5 ~ 1.0 mg/(kg · d),逐步加量至 20 ~ 30 mg/d,可根据临床效果和耐受性制定个体化给药剂量,与其他抗癫痫药合用时适当减少剂量。CLB 同样有产生依赖的可能,需逐渐停药,日总剂量每周递减 5 ~ 10 mg,直至停药。嗜睡、共济失调、疲劳和攻击性是导致患者停药的常见不良反应,但较其他 BZDs 少见。

2.2.1 用于热性惊厥预防用药 Sattar S 等^[17]将 CLB 间歇性使用预防复杂性热性惊厥发作,并与地西洋进行比较,结果地西洋组平均住院时间高于 CLB 组 ($P < 0.01$),且地西洋组复发的风险比 CLB 高 2.6 倍 ($P = 0.186$),结果表明与地西洋相比,CLB 安全、有效、剂量少,且镇静、共济失调、过敏等不良反应较少。因此,CLB 可以替代地西洋间歇性地用于预防热性惊厥复发。

2.2.2 用于 Lennox-Gastaut 综合征 2012 年 Ng Y T 等^[18]的研究初步结果提示,CLB 对 LGS 的治疗具有长期的安全性和有效性,保持率为 80%,持续发作控制时间超过 2 年。2014 年又有学者^[19]报道了 CLB 治疗 LGS 的试验结果,表明没有明显耐受性出现,在 5 年的时间里,对于使用 CLB 的 LGS 患者来说,安全状况是预期的,而且随着时间的推移,没有新的安全问题出现。2018 年美国神经病学学会和美国癫痫学会发布的新型抗癫痫药物的有效性和耐受性报告中也指出 CLB 作为 LGS 的附加治疗可能是有效的。

2.2.3 用于各种类型癫痫发作的添加治疗 Joshi R 等^[20]2014 年发表了一项印度新德里一所三级医院门诊以 CLB 为添加治疗的研究,结论显示 CLB 是一种有效、且耐受良好的抗癫痫药物,对全面性发作及局灶性发作均有效,作为一线用药或者添加治疗时患者症状均可得到明显缓解。

3 BZDs 在癫痫持续状态治疗中的应用

3.1 癫痫持续状态(status epilepticus, SE)的定义及治疗原则

SE 以往被定义为任何类型的单次癫痫发作持续时间超过 30 min,或者反复癫痫发作期间意识未完全恢复超过 30 min。但随着研究的深入及临床实践的证实,人们发现癫痫发作持续 5 ~ 10 min 时神经功能已经出现不可逆损伤。2015 年国际抗癫痫联盟提出 SE 的新定义^[21]也表明随着时间的推移,癫痫发作是可以自我维持的,如果不及治疗,可能对神经功能造成损害,甚至会出现心律失常、肺充血、肝功能衰竭和横纹肌溶解等危及生命的情况。所以 SE 的治疗首要原则是快速终止临床发作及痫样放电。

3.2 癫痫持续状态的用药方案

2016 年美国癫痫学会指南委员会发布了针对 SE 的循证指南,通过对 38 项针对癫痫发作超过 5 min 的抗惊厥治疗的随机对照试验(RCT)进行分析,旨在建立一套基于证据的治疗 SE 的方法及流程,其结论有充分证据^[22-23](A 级,4 项 I 类 RCT)证实了 BZDs 的效力、安全性及耐受性,尤其是咪达唑仑(midazolam, MDZ),劳拉西泮(lorazepam, LZP),地西洋(diazepam, DZP),被推荐为初始治疗的首选,具体用法为^[24]:

咪达唑仑:肌肉注射, >40 kg, 10 mg, 13 ~ 40 kg, 5 mg, 单次给药;推荐等级 A 级。劳拉西泮:静脉注射,每次给药 0.1 mg/kg,最多 4.0 mg,可以重复给药 1 次;推荐等级 A 级。地西洋:静脉注射,每次给药 0.15 ~ 0.20 mg/kg,最多 10 mg,可以重复给药 1 次。

如以上三种方案均不可行时,可选择以下方案中的一种:

苯巴比妥:静脉注射,每次给药 15 mg/kg,单次给药;推荐等级 A 级。地西洋:直肠给药,每次给药 0.2 ~ 0.5 mg/kg,最多 20 mg,单次给药;推荐等级 B 级。咪达唑仑:经鼻给药(B 级)或含服(B 级)。

3.3 BZDs 治疗 SE 的用药及途径选择

由于大部分癫痫急性发作及癫痫持续状态均发生在非医疗环境中,更多需要“社区”或“院前”处理,静脉给药的治疗起始时间要比肌肉注射、口腔给药及直肠给药准备的时间长得多,因此有效、简单和安全的控制给药方式是目前研究的方向^[25],而经鼻黏膜给药是最方便、快捷、安全的方式之一,且已得到部分证实,如 MDZ 经鼻黏膜或口腔黏膜给药。

Holsti M 等^[26]2010 年发表了一项经典设计的研究,比较鼻内 MDZ 与直肠 DZP 治疗小儿癫痫急性发作的效果,其结论是鼻内 MDZ 比 DZP 组癫痫停止时间更短(快 1.3 min),鼻内给药方式安全性也较高,相比起来,鼻内 MDZ 组患者满意度较高,起效更快,操作更方便。2014 年 Mula M^[27]在儿童中的研究数据表明,鼻内给药 MDZ 0.2 mg/kg 与 DZP 0.5 mg/kg 同样有效,局部黏膜刺激似乎只出现在不到 1/3 的病例中,而严重的不良反应、呼吸抑制则只出现在大约 1% 的病例中。

2012 年的 RAMPART 试验^[22](应用 BZDs 治疗院前癫痫持续状态的最大研究)中,肌肉注射 MDZ 组和静脉滴注 LZP 组的癫痫控制率分别为 73% 和 63%,就从治疗开始到惊厥发作停止的中位时间而言,静脉滴注 LZP(1.6 min)比肌肉注射 MDZ(3.3 min)短,但这个时间优势被肌肉注射 MDZ 更快的给药方式所抵消(静脉滴注 LZP 4.8 min vs 肌肉注射 MDZ 1.2 min),所以对于尚未建立静脉通道的患者来说,肌肉注射 MDZ 比静脉滴注 LZP 更有效,而 LZP 和 DZP 的有效性无明显差异。2015 年, Welch R D 等^[28]的研究也证实了在院前治疗中,肌肉注射 MDZ 在阻断惊厥持续状态、癫痫发作等方面优于静脉滴注 LZP。

2010 年, McMullan J 等^[29]发表了 1 篇比较 DZP 和 MDZ 对儿童和年轻人 SE 治疗的 Meta 分析,文章考虑了所有给药途径(静脉注射、肌肉注射、直肠给药和鼻内给药、含服),结论提示非静脉给药的 MDZ(肌肉注射/经鼻腔给药/含服)很可能比 DZP(静脉/经直肠给药)更有效。

在最新的一项安慰剂对照试验中,提供了一种快速给药的新方法,即 Staccato® 系统,它是一种包括药物的汽化

和快速生成药物气溶胶,使患者在一次呼吸中就可将药物吸入,其特点是吸收快速,开始作用时间短($t_{\max}=2\text{ min}$),相当于静脉给药^[30]。目前已试用于阿普唑仑来快速控制癫痫发作,并取得一定的疗效,从而为快速控制 SE 提供了一种全新的治疗途径。

3.4 难治性癫痫持续状态(refractory status epilepticus, RSE)的治疗

美国神经重症监护学会(NCS)指南^[31]将 RSE 描述为给予初始剂量的 BZDs 药物继而联合一种抗癫痫药物治疗失败的 SE,指南建议使用麻醉剂量 MDZ,治疗过程中需机械通气和血流动力学监测,持续脑电监测可以判断治疗效果。哥伦比亚大学医学中心的 Fernandez A 等^[32]在 2014 年发表大剂量持续静脉咪唑达仑(cIV-MDZ)治疗 RSE 的研究,对比了两种方案即最高剂量为 $0.4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ (低剂量组)和最高剂量 $2.9\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ (高剂量组)的治疗效果,结论是高剂量的 cIV-MDZ 治疗难治性癫痫持续状态是安全、有效的,其原因与 cIV-MDZ 停用后 48 h 内癫痫复发率减少有关,同时与传统的低剂量方案相比,可能还与病死率降低有关。

4 展望

经过半个多世纪的应用,BZDs 在癫痫治疗中的疗效及安全性是被认可的。在癫痫治疗中 CLB 是一种有效,且耐受良好的抗癫痫药物,但在国内市场尚无该药;CZP 在国内外被用于多种类型癫痫发作的添加治疗,但缺乏有利证据支持,未来还需要有长时间的随机双盲平行对照研究结果来证明其疗效及耐受性;而 NZP 则使用较少。在治疗癫痫持续状态方面,BZDs 类药物的效力、安全性及耐受性已得到证明,而寻找起效快、操作方便、满意度高的给药方法及剂型则是今后的研究方向之一。此外,由于 BZDs 本身具有抗焦虑、镇静等作用,近年来的研究表明 BZDs 尤其是氯硝西泮在癫痫共患病治疗方面似乎有相得益彰的疗效,但由于 BZDs 本身也存在诱发抑郁、行为障碍及注意缺陷等的危险性,因此在临床工作中需要根据患者的具体情况制定个体化的治疗方案,对于 BZDs 在各种癫痫共患病中的作用的研究也是非常必要的。

参考文献:

- [1] 曾向东. 抗癫痫药物作用机制及儿科临床应用研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(3): 52-56.
- [2] KATZUNG B G, TREVOR A J. Basic and clinical pharmacology [M]. 13E. New York, NY: McGraw-Hill, 2015: 369.
- [3] SIGEL E, ERNST M. The benzodiazepine binding sites of GABA_A receptors [J]. Trends in pharmacological sciences, 2018, 39(7): 659-671.
- [4] PAPADOPOULOS V, LECANU L, BROWN R C, et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor in neurosteroid biosynthesis, neuropathology and neurological disorders [J]. Neuroscience, 2006, 138(3): 749-756.
- [5] CRESTANI F, RUDOLPH U. Behavioral functions of GABA_A receptor subtypes--the Zurich experience [J]. Advances in pharmacology, 2015, 72: 37-51.
- [6] SOYKA M. Treatment of benzodiazepine dependence [J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(24): 1147-1157.
- [7] RISS J, CLODY J, GATES J, et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics [J]. Acta neurologica scandinavica, 2010, 118(2): 69-86.
- [8] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLOU A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. Epilepsia, 2014, 55(4): 475-482.
- [9] OLFSON M, KING M, SCHOENBAUM M. Benzodiazepine use in the United States [J]. JAMA Psychiatry, 2015, 72(2): 136-142.
- [10] SANKAR R, CHUNG S, PERRY M S, et al. Clinical considerations in transitioning patients with epilepsy from clonazepam to clobazam: a case series [J]. Journal of medical case reports, 2014, 8(1): 429-435.
- [11] 黄中燕, 黄志. 儿童失神癫痫研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(5): 54-57.
- [12] 秦炯, 刘智胜. 新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志. 2015, 53(10): 734-737.
- [13] SONG L, LIU F, LIU Y, et al. Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children [J]. Cochrane database of systematic reviews (online), 2018(5): CD012253.
- [14] 刘星宇. 常用抗癫痫药物对儿童认知功能的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(12): 55-59.
- [15] NG Y T, CONRY J A, DRUMMOND R, et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome [J]. Neurology, 2011, 77(15): 1473-1481.
- [16] SINDAL J H, KATHRYN N, DEBORAH L, et al. Clobazam and its active metabolite N-desmethyloclobazam display significantly greater affinities for $\alpha 2$ - versus $\alpha 1$ -GABA (A)-receptor complexes [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88456.
- [17] SATTAR S, SAHA SK, PARVEEN F, et al. Intermittent prophylaxis of recurrent febrile seizures with clobazam versus diazepam [J]. Mymensingh Med J, 2014, 23(4): 676-685.
- [18] NG Y T, CONRY J, PAOLICCHI J, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: interim results of an open-label extension study [J]. Epilepsy & behavior, 2012, 25(4): 687-694.
- [19] CONRY J A, NG Y T, KERNITSKY L, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years [J]. Epilepsia, 2014, 55(4): 558-567.
- [20] JOSHI R, TRIPATHI M, GUPTA P, et al. Effect of clobazam as add-on antiepileptic drug in patients with epilepsy [J]. Indian journal of medical research, 2014, 140(2): 209-315.
- [21] TRINKA E, COCK H, HESDORFFER D, et al. A definition and classification of status epilepticus-report of the ILAE task force on classification of status epilepticus [J]. Epilepsia, 2015, 56(10): 1515-1523.
- [22] SILBERGLEIT R, DURKALSKI V, LOWENSTEIN D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus [J]. New England Journal of Medicine, 2012, 366(7): 591-600.
- [23] CHAMBERLAIN J M, OKADA P, HOLSTI M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a

- randomized clinical trial [J]. *Jama the journal of the american medical association*, 2014, 311(16): 1652-1660.
- [24] GLAUSER T, SHINNAR S, GLOSS D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society [J]. *Epilepsy currents*, 2016, 16(1): 48-61.
- [25] MULA M. New non-intravenous routes for benzodiazepines in epilepsy: a clinician perspective [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(1): 11-17.
- [26] HOLSTI M, DUDLEY N, SCHUNK J, et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy [J]. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2010, 164(8): 747-753.
- [27] MULA M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy [J]. *Expert review of neurotherapeutics*, 2014, 14(7): 735-740.
- [28] WELCH R D, NICHOLAS K, DURKALSKI-MAULDIN, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 254-262.
- [29] MCMULLAN J, SASSON C, PANCIOLO A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis [J]. *Academic emergency medicine*, 2010, 17(6): 575-582.
- [30] FRENCH J, FRIEDMAN D, WECHSLER R, et al. Inhaled alprazolam, a potential rescue medication, works rapidly in patients with photosensitive epilepsy [J]. *Neurology*, 2017, 88(Suppl 16).
- [31] BROPHY G M, BELL R, CLAASSEN J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus [J]. *Neurocritical care*, 2012, 17(1): 3-23.
- [32] FERNANDEZ A, LANTIGUA H, LESCH C, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus [J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 359-365.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2018-08-27 修回日期:2019-02-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.017

• 综述 •

柯萨奇病毒 A16 型感染引起手足口病的研究进展

陈月 综述,许红梅 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)01-0053-04

Progress of Hand-Foot-Mouth Disease Induced by Coxsackievirus A16 Infection

Chen Yue, Xu Hongmei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是一种儿童常见传染性疾病,主要表现为发热和手、足、口、臀等部位出疹(典型皮疹为斑丘疹、丘疹、疱疹),可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状,少数病例可出现中枢神经系统损害,甚至心肺功能衰竭危及生命^[1]。柯萨奇病毒 A16 型(coxsackievirus A16, CA16)是引起 HFMD 主要病原体之一。近几年,非肠道病毒 71 型(enteroviruses 71, EV71)及肠道病毒感染引起重症感染有逐渐上升趋势,其中包括 CA16^[2-3]。但其发病机制尚不清楚,且无有效的治疗及预防措施。

1 CA16 的分子结构

CA16 病毒具有约 7.5 kb 的正链 RNA 基因组, RNA 基因组是单个开放阅读框(open reading frame, ORF),在 ORF 两端为保守的 5' 和 3' 非编码区(untranslated regions, UTRs)和位于 3' UTR 的长度可变的多聚腺苷酸尾(polyA)^[4]。CA16 基因组包含编码结构衣壳蛋白的基因 VP1 ~ VP4,以

及编码非结构蛋白的基因 2A ~ 3D^[5]。VP1、VP2 和 VP3 位于病毒衣壳表面,VP4 位于衣壳内部,连接衣壳与 RNA,其中 VP1 蛋白是最主要的衣壳蛋白,具有重要的细胞受体结合位点及最多型的特异性中和位点,其所在区域含有抗原决定簇,也是肠道病毒血清分型的主要依据^[6],对 VP1 氨基酸序列变异的研究尤为重要。谢振峰^[7]报道 VP1 上存在多个与毒力和致病性相关的位点,这些位点发生变异(RS1K、K52R、T98M、N102D、T103A、E145V、N218D、E241K、T248A 和 T/H295A)可使病毒毒力减弱,其中 N102D 和 E241K 氨基酸发生改变使病毒毒力明显降低,VP1 上存在的中和抗原表位可诱导机体产生有效的免疫保护作用,是疫苗研究的重点。

5' UTR 在 CA16 病毒复制及其毒力中起重要作用,病毒 RNA 的复制与 5' 末端苜蓿叶结构密切相关,5' UTR 内部包含的内部核糖体进入位点(IRES)影响翻译的启动,几种 RNA 结合蛋白,如异质核糖核蛋白(hnRNP A1)参与