

论著·临床研究

促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的临床效果[▲]

陈 殷 阮毅燕 陈瑜毅 冯军坛 黄雪林 王金秋

(广西壮族自治区妇幼保健院儿一科,南宁市 530000,电子邮箱:11984329@qq.com)

【摘要】 目的 探讨促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗婴儿痉挛症的临床效果。**方法** 回顾性分析22例婴儿痉挛症的患儿临床资料。患儿均于确诊后静脉滴注ACTH 2 IU/(kg·d)治疗。治疗后2周,若发作控制则继续原剂量用药,若发作未控制则将ACTH加量至4 IU/(kg·d)。ACTH用药4周后改足量泼尼松口服。观察患儿的临床疗效、脑电图疗效、复发及不良反应发生情况。**结果** ACTH治疗4周后的临床总有效率为77.3%(17/22),高于ACTH治疗2周后的40.9%(9/22)($P < 0.05$),但完全缓解率差异无统计学意义($P > 0.05$),ACTH治疗4周后,脑电图完全控制3例(13.6%),有效8例(36.4%),总有效率为50%。9例临床疗效完全缓解的患儿,ACTH起效时间为(14.11 ± 8.39)d,其中脑电图完全控制3例,有效3例,无效3例。随访期间有5例复发,其中脑电图无效的3例患儿6个月内均复发。ACTH治疗过程中22例患儿均出现库欣综合征,其他常见不良反应为低钾血症、呼吸道感染、转氨酶升高及消化道症状,激素减量或对症治疗后均缓解。**结论** 通过增加ACTH剂量[至4 IU/(kg·d)]并延长用药时间(至4周)或有助于提高婴儿痉挛症的疗效,而2~4 IU/(kg·d)剂量的ACTH具有良好的耐受性及安全性。对于ACTH治疗后脑电图仍有高峰失律者,建议尽早添加或调整口服抗癫痫药治疗,以减少复发。

【关键词】 婴儿痉挛症;促肾上腺皮质激素;临床疗效;脑电图疗效;剂量;疗程

【中图分类号】 R 347 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)16-2031-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.16.06

Clinical effect of adrenocorticotrophic hormone for treating infantile spasms

CHEN Yin, RUAN Yi-yan, CHEN Yu-yi, FENG Jun-tan, HUANG Xue-lin, WANG Jing-qiu

(The First Department of Pediatrics, the Maternal and Child Health

Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the treatment of infantile spasms. **Methods** The clinical data of 22 children with infantile spasms were analyzed retrospectively. After definite diagnosis, the children were intravenously administered ACTH [2 IU/(kg·d)]. After 2 weeks of treatment, administration with original dose was performed in the cases with seizure control, the dose of ACTH increased to 4 IU/(kg·d) in the cases with uncontrolled seizure. After 4 weeks of administration, ACTH was substituted for full-dose oral prednisone. Clinical efficacy, electroencephalogram (EEG) efficacy, incidence of recurrence and adverse reaction were observed in the children. **Results** The total clinically effective rate for 4-week ACTH therapy was higher than that for 2-week ACTH therapy [77.3% (17/22) vs. 40.9% (9/22), $P < 0.05$], but the two therapies showed no statistically significant difference in complete remission rate ($P > 0.05$). After 4-week administration of ACTH, 3 (13.6%) cases and 8 (36.4%) cases were completely controlled and effective on EEG, respectively, and the total effective rate was 50%. In the 9 children with clinical efficacy of complete remission, the acting time of ACTH was 14.11 ± 8.39 days, and 3 cases, 3 cases and 3 cases were completely controlled, effective and ineffectual on EEG, respectively. Of the 5 cases relapsed during the follow-up period, 3 cases assessed as ineffectual on EEG relapsed within 6 months. During treatment with ACTH, Cushing's syndrome occurred in all 22 cases, other common adverse reactions included hypokalemia, respiratory tract infection, elevated aminotransferase and digestive syndromes, and the adverse reactions were relieved after decrement of ACTH or symptomatic treatment. **Conclusion** Increasing the dose of ACTH [to 4 IU/(kg·d)] and prolonging the

[▲]基金项目:广西医药卫生科研课题(Z20170781)

作者简介:陈殷(1981~),女,硕士,副主任医师,研究方向:小儿神经。

通信作者:阮毅燕(1968~),女,硕士,主任医师,研究方向:小儿神经,电子邮箱:641039085@qq.com。

duration of medication (to 4 weeks) might contribute to efficacy improvement in infantile spasms, and ACTH with the dose of 2 to 4 IU/(kg · d) offers favorable tolerability and safety. For cases still with hypsarrhythmia on ECG after ACTH therapy, it is suggested that oral antiepileptic drugs should be added or adjusted as early as possible to reduce recurrence.

【Key words】 Infantile spasms, Adrenocorticotrophic hormone, Clinical efficacy, Electroencephalogram efficacy, Dose, Duration of treatment

婴儿痉挛症又称 West 综合征,是婴儿期最常见的年龄依赖性癫痫性脑病,临床表现为成串的痉挛发作,精神运动发育停滞或倒退,脑电图高峰节律紊乱。自 1958 年 Soreld 等报告采用促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)治疗婴儿痉挛症以来,各国陆续有相关文献报道。2015 中国抗癫痫协会在《临床诊疗指南:癫痫病分册》^[1]中明确指出,ACTH 为治疗婴儿痉挛症的首选药物之一,但目前尚无统一的治疗方案。既往研究表明,采用 ACTH 治疗婴儿痉挛症时不良反应较多,且与剂量有关^[2]。寻找 ACTH 的最佳剂量和疗程,对于治疗婴儿痉挛症、避免不良反应的发生具有重要意义。本研究观察 ACTH 治疗婴儿痉挛症的临床效果,旨在为临床制定 ACTH 的适宜剂量及疗程提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在我院儿科住院的 22 例婴儿痉挛症患者。所有患儿诊断均符合 2015 年中国抗癫痫协会制定的婴儿痉挛症诊断标准^[1];均使用 ACTH 治疗且资料完整。其中男 12 例(54.5%)、女 10 例(45.5%),发病年龄 4 d 至 1 岁 10 个月[(4.95 ± 4.29)个月],病程 6 d 至 48 个月[(4.35 ± 11.19)个月]。22 例患儿中,11 例在用 ACTH 治疗前已服用 1~3 种抗癫痫药物治疗,发作均未控制;15 例完善癫痫相关基因的检查,其中 2 例染色体片段缺失,5 例基因检测到致病性突变;9 例存在脑结构异常,包括颅内出血,脑软化灶、幕上脑室扩张、脑外间隙增宽。

1.2 治疗方案 治疗方案均经医院医学伦理委员会通过,且获得患儿监护人同意并签署知情同意书。入院后完善血常规、肝肾功能、电解质、血糖、血串联质谱、尿气相质谱、视频脑电图、头颅 MRI 检查,排除感染等禁忌证后开始用药。所以患儿均给予大剂量维生素 B₆ [20 mg/(kg · d)] 静脉滴注 3 d,确认维生素 B₆ 无效后,静脉滴注 ACTH(上海上药生化第一药业有限公司生产,生产批号:1709601) 2 IU/(kg · d)。治疗后 2 周评估疗效,若发作控制,ACTH 继续原剂量再使用 2 周;若发作未控制,ACTH 加量至 4 IU/(kg · d) 继续使用 2 周,ACTH 总疗程均为 4 周。ACTH 疗程结束后

改口服泼尼松 2 mg/(kg · d) 2 周,之后泼尼松逐渐减量至停用,泼尼松总疗程 2 个月。ACTH 治疗开始时,对于已服用抗癫痫药的患儿,维持原有药物剂量,对于新诊断的婴儿痉挛症患者不添加其他抗癫痫药;ACTH 疗程结束后如发作未控制,再添加或调整口服抗癫痫药治疗。在激素治疗期间给予补钙、护胃治疗,每周监测血常规、电解质、肝肾功能,ACTH 治疗 4 周后复查视频脑电图。所有患儿均随访至少 6 个月。

1.3 疗效判定 疗效评价包括临床疗效评价和脑电图疗效评价。临床疗效根据治疗后痉挛发作控制情况分为 3 级^[3]:(1)完全缓解,即发作完全缓解;(2)有效,即 50% ≤ 发作减少 < 100%;(3)无效,即发作减少 < 50%。脑电图疗效判定标准^[4]:(1)完全控制,即脑电图高峰失律消失,无痫性放电;(2)有效,即高峰失律消失,仍存在单导多发尖慢波;(3)无效,即高峰失律继续存在,脑电图背景无明显好转。总有效率 = (完全缓解/完全控制 + 有效)例数/总例数 × 100%。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较采用 *t* 检验;计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效和脑电图疗效 ACTH 治疗 4 周后的临床总有效率为 77.3% (17/22),高于 ACTH 治疗 2 周后的 40.9% (9/22) (*P* < 0.05),但完全缓解率差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 1。ACTH 治疗 4 周后,脑电图完全控制 3 例(13.6%),有效 8 例(36.4%),总有效率为 50%。9 例临床疗效完全缓解的患儿,ACTH 起效时间为 (14.11 ± 8.39) d,其中脑电图完全控制 3 例,有效 3 例,无效 3 例。

表 1 不同用药时间患儿的临床疗效比较 [n(%)]

ACTH 用药时间	完全缓解	总有效
2 周后	5(22.7)	9(40.9)
4 周后	9(40.9)	17(77.3)
χ^2 值	0.942	4.607
<i>P</i> 值	0.332	0.032

2.2 脑电图疗效及临床发作未控制患儿的随访情况 ACTH治疗4周后,仍有13例患儿有痉挛发作,其中脑电图有效5例,无效8例,ACTH疗程结束后均添加口服抗癫痫药治疗,抗癫痫药的种类有托吡酯、氨己烯酸、丙戊酸、左乙拉西坦、硝西泮,定期专科门诊随访。随访至6个月时,脑电图有效的5例患儿服用抗癫痫药2~4种,共3例发作控制;脑电图无效的8例患儿服用抗癫痫药2~6种,共2例发作控制。

2.3 复发情况 随访6个月至2年5个月,9例临床疗效完全缓解的患儿中,有5例复发,复发时间为ACTH治疗后1~32周,其中脑电图无效的3例患儿6个月内均复发。

2.4 治疗期间不良反应发生情况 ACTH治疗过程中,22例患儿均出现了库欣综合征,部分患儿还出现了1~3种激素相关的不良反应,其中低钾血症7例,呼吸道感染8例,转氨酶升高3例,消化道症状1例。库欣综合征均随激素逐渐减量停止后缓解消失,其他不良反应给予对症治疗后均缓解。

3 讨论

婴儿痉挛症是一种年龄依赖性癫痫综合征,约占婴儿期严重癫痫的50%^[5],常伴严重的智力倒退或精神运动发育迟滞,惊厥难以控制或转为其他类型发作^[6]。尽管很多的婴儿痉挛症患者预后不良,但合理的用药仍可使部分患儿的预后得到改善。ACTH作为治疗婴儿痉挛症的一线用药,有效率为40%~93%^[7-8]。本研究中,ACTH治疗4周时临床总有效率为77.3%(17/22),脑电图总有效率为50%(11/22),与上述文献报告结果相似。

虽然ACTH治疗婴儿痉挛症的疗效肯定,但使用的剂量及疗程尚未统一。2004年美国神经病学学会和儿童神经病学学会联合发布了基于循证医学证据的临床实践指南^[9],认为ACTH对婴儿痉挛症患者短期控制痉挛发作及缓解脑电图高峰失律方面“很可能”有效,但对合适的剂量与疗程则证据不足。研究表明,不同剂量的ACTH在婴儿痉挛症治疗方面差异并无统计学意义,而小剂量ACTH所致的不良反应更少^[2,10-11];短疗程(2~4周)的ACTH与长疗程(6~8周)一样有效,因此推荐用小剂量、短疗程ACTH治疗婴儿痉挛症^[12]。不同国家对于小剂量ACTH具体值的判定存在很大的差异,从4 IU/d至40 IU/d不等,最常用的剂量是20~40 IU/d^[13]。有学者发现,

应用不同剂量ACTH(20 IU/d、40 IU/d)治疗婴儿痉挛症,维持相同剂量延长治疗至4周时的有效率,仅较2周时提高5%~10%,且差异无统计学意义^[11]。但近期的一项研究表明,应用不同剂量ACTH[1 IU/(kg·d)、1.1~1.9 IU/(kg·d)、2~4 IU/(kg·d)]治疗婴儿痉挛症,延长ACTH治疗时间至28 d时的有效率,较治疗第14天时提高了8.8%~32.5%^[13]。本研究中,所有患儿的ACTH初始剂量均为2 IU/(kg·d),总用量为11~23 IU/d,大部分低于其他研究的常用小剂量,用药2周时临床疗效完全缓解率仅22.7%,总有效率为40.9%;对于发作未控制的患儿,在第15天开始给予ACTH剂量翻倍,用药4周时总有效率升高($P < 0.05$),较治疗2周时提高了36.4%。这提示增加ACTH剂量并延长用药时间有助于提高治疗婴儿痉挛症的临床疗效总有效率,而治疗后2周或可作为评估ACTH治疗效果的时间点。

本研究结果显示,22例患儿ACTH治疗4周后复查视频脑电图,完全控制3例(13.6%),有效8例(36.4%),总有效率为50%,提示ACTH有助于改善婴儿痉挛症脑电图的高峰失律,与其他文献^[14]的结果相似。在本研究中,有9例患儿痉挛发作完全缓解,其中6例脑电图完全控制或有效,仍有3例脑电图无效,说明不能完全以痉挛发作缓解的程度去判定高峰失律消失的程度。而3例脑电图无效的患儿在停止ACTH治疗后的6个月内均再次出现明显的痉挛发作,因此对于即使ACTH治疗后痉挛发作已缓解,但脑电图仍有高峰失律者,可尽早开始添加或调整口服抗癫痫药的治疗。

此外,在本研究中,ACTH治疗4周痉挛发作仍未缓解的13例患儿均添加或调整抗癫痫药,治疗方案调整后,脑电图无效的8例患儿中共2例痉挛发作缓解,而脑电图有效的5例患儿中也仅3例痉挛发作缓解。由于样本量较少,没有进一步进行统计学分析,对于ACTH治疗后痉挛发作未缓解的患儿,脑电图疗效对添加口服抗癫痫药后6个月疗效的影响,有待进一步扩大样本量进行研究以明确。

在评价ACTH疗效时,不良反应也是需要考虑的因素。既往的研究显示,与小剂量(40 IU/d)相比,大剂量的ACTH(120 IU/d)对患者的不良影响更大,不良反应包括肺炎、败血症、尿路和胃肠道感染等^[15]。而另一项研究表明,小剂量(20~40 IU/d)的ACTH也可导致烦躁、兴奋、电解质紊乱(低钠、低钾)、消化

道症状等不良反应发生^[16]。本研究中,所有患儿在 ACTH 治疗过程中都出现了库欣综合征的表现,其他最常见的不良反应是低钾血症和呼吸道感染,但并不危及生命,可随药物减量或给予对症治疗后缓解,表明 2~4 IU/(kg·d)剂量的 ACTH 具有良好的耐受性及安全性。

总之,通过增加 ACTH 剂量[至 4 IU/(kg·d)]并延长用药时间(至 4 周)或有助于提高婴儿痉挛症的疗效,而 2~4 IU/(kg·d)剂量的 ACTH 具有良好的耐受性及安全性。此外,ACTH 疗程 4 周后脑电图仍有高峰失律者,即使未观察到痉挛发作,也应尽早添加或调整口服抗癫痫药治疗,以减少复发。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 49-51.
- [2] 崔晨, 王爽, 常杏芝, 等. 不同剂量促肾上腺皮质激素对婴儿痉挛症疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(4): 280-285.
- [3] 韩金芬, 赵卫东, 张超, 等. 促皮质素与甲泼尼龙治疗婴儿痉挛症疗效比较[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(11): 859-862.
- [4] Myers KA, Bello-Espinosa LE, Wei XC, et al. Infraslow EEG changes in infantile spasms[J]. J Clin Neurophysiol, 2014, 31(6): 600-605.
- [5] 陈莹, 张月华. 婴儿痉挛症的治疗和预后研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(1): 65-70.
- [6] Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile spasms[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 111: 611-618.
- [7] Pavone P, Striano P, Falsaperla R, et al. Infantile spasms

syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013[J]. Brain Dev, 2014, 36(9): 739-751.

- [8] Riikonen R. Combination therapy for treatment of infantile spasms[J]. Lancet Neurology, 2017, 16(1): 19-20.
- [9] Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms; report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society[J]. Neurology, 2004, 62(10): 1668-1681.
- [10] Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children[J]. Ann Pharmacother, 2013, 47(5): 744-754.
- [11] 王治静, 汪东, 李霞. 不同小剂量促皮质素治疗婴儿痉挛症疗效评估及随访研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(21): 1661-1664.
- [12] Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms[J]. CNS Drugs, 2014, 28(4): 279-290.
- [13] Yin J, Lu Q, Yin F, et al. Effectiveness and safety of different once-daily doses of adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms[J]. Paediatr Drugs, 2017, 19(4): 357-365.
- [14] 付俊鲜, 毛萌, 蔡晓唐, 等. 促皮质素对婴儿痉挛症脑电图改变的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(3): 206-207, 210.
- [15] O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(1): 33-42.
- [16] 吴涛, 罗序峰, 张胜等. 促肾上腺皮质激素治疗 36 例婴儿痉挛症的疗效分析[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(7): 436-439.

(收稿日期: 2019-04-14 修回日期: 2019-07-11)

(上接第 2030 页)

- [17] Zhu J, He M, Ma C, et al. Expression and clinical significance of NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) and caspase-1 in fetal membrane and placental tissues of patients with premature rupture of membrane[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1560-1566.
- [18] Seno K, Sase S, Ozeki A, et al. Advanced glycation end products regulate interleukin-1 β production in human placenta[J]. J Reprod Dev, 2017, 63(4): 401-408.
- [19] 王丽娜, 崔文华, 梁珊, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织胰岛素受体底物 1、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 表达及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(40): 56-58.
- [20] Otuntemur A, Besiroglu H, Dursun M, et al. The compari-

son of GLUT-4 and nNOS expression in diabetic and non-diabetic patients with BPH/LUTS[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(6): 899-904.

- [21] Staniewski PJ, Szukiewicz D, Pyzlak M, et al. Analysis of correlations between the placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 and selected maternal and fetal parameters in pregnancies complicated by diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(4): 650-659.
- [22] Erol O, Süren D, Ellidag HY, et al. Serum level and placental expression of resistin in pregnancies complicated by pre-eclampsia; relationship with disease severity[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2016, 43(4): 516-521.

(收稿日期: 2019-04-07 修回日期: 2019-06-11)