

· 临床研究报道 ·

持续静脉滴注促皮质素治疗婴儿痉挛

胡雁,廖建湘,黄铁栓,赵维玲,肖志田,陈黎,李冰

(深圳市儿童医院神经科暨癫痫中心,广东 深圳 518026)

〔摘 要〕 目的 促皮质素(ACTH)作为治疗婴儿痉挛的一线药物尚无统一的剂量和治疗效果,该研究旨在观察持续静脉滴注 ACTH 治疗婴儿痉挛的疗效。**方法** 31 例年龄 2 个月至 3 岁的婴儿痉挛患儿,用小剂量 ACTH 20~25 U,每日持续静脉滴注 8 h 以上,疗程 2 周,然后口服泼尼松每日 1.5~2 mg/kg,共 4 周,再逐步减量直至停药。观察治疗后发作控制情况、EEG 改变、血象、肝肾功能、血电解质及不良反应。**结果** 22 例(71.0%) 在静脉滴注 ACTH 2 周内发作得到完全控制及之后连续 30 d 无发作。治疗后 EEG 有改善,血象、肝肾功能及血电解质无异常改变。11 例患儿出现短暂的兴奋症状,1 例出现高血压,1 例出现骨质疏松表现,无 1 例出现严重的不良反应。**结论** 持续静脉滴注 ACTH 治疗婴儿痉挛近期疗效肯定。

〔中国当代儿科杂志,2004, 6(4): 319—320〕

〔关 键 词〕 婴儿痉挛;促皮质素;持续静脉滴注
〔中图分类号〕 R748 〔文献标识码〕 B 〔文章编号〕 1008—8830(2004)04—0319—02

婴儿痉挛(infantile spasms, IS)是婴儿时期特有的癫痫综合征,其特征为婴儿期起病,临床表现为成串痉挛发作,发作间期脑电图表现为高峰节律紊乱。根据病因明确与否,将其分为隐源性和症状性。自 Sorel 等 1958 年采用促皮质素(ACTH)治疗取得一定疗效以来,ACTH 与糖皮质激素一直作为 IS 治疗的一线药物。但国内相关的文献报道并不多。我们用动物源性天然 ACTH 治疗 31 例 IS,取得良好疗效,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 对象

1998 年 11 月至 2003 年 4 月我院住院的 IS 患儿 31 例,男 20 例(64.5%),女 11 例(35.5%)。年龄 2 个月至 3 岁,中位年龄 11 个月,12 个月以内 25 例(80.6%)。病程 1 周至 20 月,<3 月 21 例,3 月~7 例,6 月~1 例,>12 月 2 例。所有病例均根据病史、临床表现和脑电图确诊。

1.2 临床资料

1.2.1 病因 产前因素 9 例,其中结节性硬化症 6 例,巨脑回症 1 例,脑积水 2 例。围生期因素 10 例,其中新生儿窒息 5 例,缺氧缺血性脑病 3 例,败血症、脑膜炎 1 例,早产并颅内出血 1 例。产后因素 2

例,均为晚发性维生素 K₁ 缺乏合并颅内出血。有癫痫家族史 1 例。可能的病因有母孕期上呼吸道感染 1 例,阴道流血保胎 3 例。不明原因 5 例。

1.2.2 临床表现 典型发作 27 例,表现为屈肌性痉挛;非典型发作 4 例,表现为伸肌性痉挛和不对称性痉挛。25 例伴发运动、语言、智力发育障碍。

1.2.3 EEG 异常率 100%。高峰节律紊乱 22 例,其中变异型 5 例;棘波、尖波、棘慢波 9 例。

1.2.4 头颅 CT 或 MRI 共 28 例行 CT 或 MRI 检查,7 例未见异常,异常 21 例,表现为不同程度的脑萎缩、脑白质发育不良、脑积水或侧脑室扩大、脑实质及室管膜下多发性钙化灶。

1.3 方法

使用上海第一生化药业有限公司生产的注射用 ACTH (2 ml 安瓿装,每支 25 U)。每日 20~25 U,用 5%葡萄糖溶解后,持续静脉滴注 8 h 以上,疗程 2 周,然后口服泼尼松每日 1.5~2 mg/kg,连续 4 周,再逐步减量,每 1~2 周减 2.5 mg,直至停药。抗癫痫药作为激素治疗控制惊厥后的维持治疗,硝基安定每日 0.2~0.8 mg/kg 和/或丙戊酸钠(德巴金糖浆)每日 15~50 mg/kg,疗程 2~3 年。观察指标包括发作频率和程度、EEG、治疗前后血象、肝肾功能、血电解质及不良反应。

1.4 疗效评定

〔收稿日期〕 2003—12—04; 〔修回日期〕 2004—03—15
〔基金项目〕 深圳市科技局资助课题(NO. 200204184)
〔作者简介〕 胡雁(1970—),女,硕士,主治医师。主攻方向:小儿神经系统疾病。

发作停止,即静脉滴注 ACTH 2 周内发作得到完全控制及之后连续 30 d 无发作。

2 结果

2.1 发作控制情况

静脉滴注 ACTH 2 周内发作得到完全控制者 24 例 (77.4%),之后连续 30 d 无发作即发作停止 22 例 (71.0%),2 例分别于静脉滴注 ACTH 2 周后第 17 天和第 26 天复发。发作停止的 22 例发作得到完全控制的平均时间为 5.8 ± 4.5 d (1~19 d)。

2.2 EEG 改变

ACTH 疗程结束后复查 EEG 13 例,患儿的 EEG 背景活动改善,高波幅慢波及棘慢波减少,其中 2 例基本恢复正常。

2.3 血象、肝肾功能及血电解质

全部患儿治疗后血象、肝肾功能及血电解质未见异常改变。

2.4 不良反应

11 例患儿 (35.5%) 在用药开始 1 周内,有不同程度的烦躁、睡眠时间减少、夜惊,1 周后逐渐消失。1 例 2 岁男性患儿,基础血压 85/60 mmHg,用药第 5 天于输液过程中出现哭闹、面色红、血压增高 (120/95 mmHg),经减慢输液速度、口服开搏通等治疗,3 d 后血压降至正常水平。1 例 7 月龄患儿拍胸片时发现骨质疏松,经治疗后好转。

3 讨论

ACTH 和其他类固醇药物治疗婴儿痉挛的机制尚不完全清楚。目前认为可能的抗癫痫机制有:① ACTH 作为神经调节因子,刺激神经生长因子的合成,增加脑血流量,对中枢神经系统有直接的治疗作用;②通过促进肾上腺糖皮质激素分泌,增加脑糖代谢和脑内多种酶的活性,加速神经髓鞘形成,促进脑的发育成熟;③促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 广泛存在于中枢神经系统内,它既是一种神经内分泌激素,又是一种促惊厥剂。外源性 ACTH 可能通过抑制 CRH 分泌而发挥抗惊厥作用。研究显示婴儿期脑内 CRH 受体数量最多,随年龄增长而减少,所以脑内 CRH 浓度明显升高可能是各种病因导致婴儿痉挛的共同机制^[1]。

目前 ACTH 治疗婴儿痉挛尚无统一的剂量及疗程。Yanagaki 等^[2]在比较大剂量和小剂量 ACTH 疗

法后,发现两种疗法在控制发作和 EEG 改善方面均无显著差异。由于副作用多与剂量有关,所以多数学者主张小剂量使用 ACTH 治疗婴儿痉挛^[3]。

天然 ACTH 较人工合成的 ACTH 副作用小,而且疗效肯定。我们治疗的 31 例婴儿痉挛患儿,22 例 (71.0%) 在静脉滴注 ACTH 2 周内发作得到完全控制及之后连续 30 d 无发作。但国内 ACTH 治疗婴儿痉挛的应用并不广泛,这可能与药物剂量或给药途径不当导致疗效不确定有关。ACTH 肌肉注射后 4 h 达到作用高峰,8~12 h 作用消失,而且肌肉注射后有一部分被破坏,所以效价较静脉注射低。国外已有人工合成的长效制剂 (如确杜先),国内尚无此药,且疗程长,价格较贵,不利于推广。而 ACTH 静脉注射后数分钟内即起效,血浆中半衰期约 15 min,静脉持续滴注 8 h 以上可达到对肾上腺皮质的最大兴奋^[4]。由于血浆半衰期短,不宜静脉推注,静脉滴注速度也不宜过快。本组病人即采用小剂量 ACTH 20~25 U,每天持续静脉滴注 8 h 以上,共 2 周,然后给予泼尼松口服,继续治疗 3~4 月。该方案即发挥了 ACTH 短程治疗的最大效用,又缩短了病人的住院时间,降低了治疗费用。在治疗 31 例患儿中,无 1 例发生严重的不良反应,证明本治疗方案的可行性和安全性。

虽然持续静脉滴注 ACTH 在本组病人中取得了良好的疗效,但远期效果仍有待观察,同时有待进一步设立对照组进行研究。本组 5 例治疗无效者,有 3 例病程超过 6 个月,治疗时年龄超过 1 岁 6 个月,服用抗癫痫药物控制不佳,提示婴儿痉挛一旦确诊,宜及早开始 ACTH 的正规治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotropin releasing hormone excess hypothesis [J]. Brain Dev, 2001, 23(7): 533-538.
- [2] Yanagaki S, Ogunni H, Hayashi K. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome [J]. Brain Dev, 1999, 21(7): 461-467.
- [3] 王艺,孙道开. 小儿癫痫的诊断与治疗进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(4): 341-344.
- [4] 贾博琦,鲁云兰. 现代临床实用药物手册 [M]. 第 2 版. 北京:北京医科大学出版社, 2001, 572-573.

(本文编辑:吉耕中)