

论著·临床研究

泼尼松治疗婴儿痉挛症的免疫机制研究

陈辉 钟建民 易招师 查剑 陈勇 蔡兰云

(江西省儿童医院神经内科, 江西 南昌 330006)

[摘要] **目的** 通过检测泼尼松治疗婴儿痉挛症(IS)患儿前后的免疫功能,探讨泼尼松治疗IS的免疫机制。**方法** 选取30例诊断为IS的患儿为IS组,30例行健康体检婴幼儿为健康对照组。采集IS组患儿经泼尼松治疗前后和健康对照组婴幼儿的空腹静脉血,采用化学发光法检测血清IL-1B、IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 水平;免疫比浊法检测血清免疫球蛋白IgA、IgM、IgG水平;流式细胞术检测T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)比例。泼尼松治疗后对所有IS患儿进行临床疗效和脑电图评估。**结果** 治疗前IS组血清IL-2R、IL-8、TNF- α 水平高于健康对照组($P<0.05$)。IS患儿平均每日发作串数分别与IL-2R、IL-8、TNF- α 水平呈正相关,平均每日发作总次数与IL-8水平呈正相关,且IL-2R、IL-8、TNF- α 水平两两间也呈正相关($P<0.05$)。30例IS患儿经泼尼松治疗后,19例发作控制,18例脑电图高度失律完全缓解。治疗后IS患儿每日发作串数及每日发作总次数均较治疗前明显下降,DQ值较治疗前改善($P<0.05$);血清IL-2R、IL-8、TNF- α 水平,以及CD4⁺比例、CD4⁺/CD8⁺比值均较治疗前明显下降,CD8⁺比例较治疗前升高($P<0.05$)。**结论** IS患儿存在免疫功能紊乱,泼尼松能控制IS患儿痉挛发作的效果可能与其可调节及改善IS患儿免疫紊乱有关。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(10): 1044-1050]

[关键词] 婴儿痉挛症;免疫;泼尼松;婴幼儿

Immunological mechanism of prednisone in the treatment of infantile spasm

CHEN Hui, ZHONG Jian-Min, YI Zhao-Shi, ZHA Jian, CHEN Yong, CAI Lan-Yun. Department of Neurology, Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China (Email: chen19831102@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the immunological mechanism of prednisone in the treatment of infantile spasm (IS) by evaluating the immune function of IS children before and after treatment. **Methods** Thirty children with IS were enrolled as IS group. Thirty healthy infants who underwent physical examination were enrolled as healthy control group. Fasting venous blood was collected for both groups before and after prednisone treatment. Chemiluminescence was used to measure serum levels of interleukin-1B (IL-1B), interleukin-2R (IL-2R), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Immunoturbidimetric assay was used to measure serum levels of immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), and immunoglobulin G (IgG). Flow cytometry was used to measure the percentages of T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺). The clinical outcome and electroencephalographic findings were evaluated for all IS children after prednisone treatment. **Results** The IS group had significantly higher serum levels of IL-2R, IL-8, and TNF- α than the healthy control group before treatment ($P<0.05$). The mean number of daily ictal clusters was positively correlated with the levels of IL-2R, IL-8, and TNF- α in IS children, the mean number of total daily seizures was positively correlated with IL-8 level, and any two indices out of IL-2R, IL-8, and TNF- α were positively correlated with each other ($P<0.05$). Among the 30 IS children treated with prednisone, 19 achieved seizure control; electroencephalography showed that 18 children achieved complete remission of hyperarrhythmia. After treatment, the IS group had significant reductions in the numbers of daily ictal clusters and total daily seizures, significant improvement in developmental quotient ($P<0.05$), and significant reductions in serum levels of IL-2R, IL-8, and TNF- α , the percentage of CD4⁺ T lymphocytes, and CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P<0.05$), as well as a significant increase in the percentage of CD8⁺ T lymphocytes ($P<0.05$). **Conclusions** IS children have immune dysfunction. Prednisone can control seizures in IS children, possibly by regulating and improving immune dysfunction.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(10): 1044-1050]

Key words: Infantile spasm; Immune; Prednisone; Infant

[收稿日期] 2017-07-23; [接受日期] 2017-08-29

[基金项目] 江西省卫生计生委课题(20161119)。

[作者简介] 陈辉,男,硕士,主治医师。

婴儿痉挛症 (infantile spasm, IS) 是一种癫痫综合征, 在临床主要表现为癫痫性痉挛发作、脑电图高度失律以及精神、运动发育落后^[1]。该病起病年龄多在1岁以内, 很少超过2岁, 发病高峰在4~7个月之间^[2]。IS主要分为症状性和隐源性, 其中症状性病例占60%~85%, 隐源性相对少见^[3]。临床上本病治疗较棘手, 且癫痫活动本身可导致其认知或神经发育迟滞或倒退^[4], 对家庭和社会造成沉重的负担。IS的发病机制至今未明。早在1969年Walker就提出癫痫的免疫学发病假说, 国内外学者对其也有相应的零星研究^[5]。IS作为一种特殊的癫痫综合征, 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 或者糖皮质激素对其治疗有效, 且最近有研究表明, 免疫抑制剂雷帕霉素治疗IS亦有效, 偶尔存在感染或发热后IS缓解和部分IS病例体内存在自身免疫抗原或抗体, 且在幼鼠的动物实验中炎症损伤可诱发癫痫性痉挛发作, 均提示IS的发病机制可能与免疫或免疫炎症反应相关^[6]。鉴此, 通过研究泼尼松治疗前后IS患儿的免疫功能, 探讨免疫机制在IS发病机制中的作用及泼尼松对免疫功能的影响, 以进一步了解泼尼松控制痉挛发作的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015年5月至2017年1月于本院就诊并住院的30例IS患儿为病例组, 其中男21例, 女9例, 平均年龄 12 ± 9 个月, 所有患儿诊断参考文献^[2,7]: 即(1)临床有痉挛发作, 发作期同步脑电符合痉挛发作图形; (2)发作间期脑电图可见高度失律图形; (3)可伴运动及智力发育落后; 其中符合(1)即可诊断, 除符合(1)外同时符合(2)和/或(3)进一步支持诊断。入组标准: (1)为新诊断患儿; (2)入组前未应用过ACTH及糖皮质激素的患儿。排除标准: (1)入组前即有明显的心、肝、肾功能不全者; (2)不能完成7周或8周治疗者; (3)合并有免疫系统疾病, 且需接受激素治疗者; (4)使用激素为禁忌症者; (5)激素治疗期间合并感染者。选择同期于本院行健康体检的30名婴幼儿为健康对照组, 其中男19例, 女11例, 平均年龄 12 ± 8 个月, 排除各种

有躯体疾病、神经系统疾病、遗传性疾病及精神病史婴幼儿。两组婴幼儿性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。所有研究对象均在其父母知情同意的情况下参与本研究, 并得到医学伦理委员会的批准。

1.2 血标本采集

分别于泼尼松治疗前以及治疗7周或8周后采集病例组患儿血标本, 健康对照组仅采血1次。上午8:00抽取空腹静脉血5 mL, 3000 r/min离心10 min, 取血清分装后于 -20°C 保存待行IL-1B、IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 、免疫球蛋白等指标检测。同时抽取2 mL静脉血置于EDTA K2抗凝管中检测T细胞亚群。

1.3 指标检测方法

利用化学发光法检测血清IL-1B、IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- α 水平, 仪器采用IMMULITE 1000化学发光免疫分析仪 (德国西门子公司), 试剂盒均由德国西门子公司提供; 免疫比浊法检测血清免疫球蛋白IgA、IgM、IgG水平, 仪器采用ADVIA2400生化分析仪 (德国西门子公司), 试剂盒由北京科美生物技术有限公司提供; 采用流式细胞术检测T细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺) 百分率, 仪器采用流式细胞仪 (FACSCanto, 美国BD公司), 试剂盒由美国BD公司提供。所有操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.4 给药方法

泼尼松治疗方案是以Lux等^[8]提供的方案为依据, 进行了改良, 具体如下: (1)泼尼松40 mg/d, 分4次, 口服1周, 若1周后仍有发作, 加量至60 mg/d, 分4次, 口服1周后不管有无发作, 减量至40 mg/d, 分4次, 口服1周; 若1周后无发作, 无需加量, 继续40 mg/d, 分4次, 口服1周。(2)逐渐减量, 30 mg/d, 每日1次, 晨起口服1周; (3)逐渐减量, 20 mg/d, 每日1次, 晨起口服1周; (4)逐渐减量, 10 mg/d, 每日1次, 晨起口服1周; (5)逐渐减量, 5 mg/d, 每日1次, 晨起口服1周; (6)逐渐减量, 5 mg/d, 隔日1次, 晨起口服1周; (7)停药。

1.5 临床疗效及脑电图评估

(1)根据Mohamed等^[9]提出的痉挛发作疗效判断标准: ①完全控制: 治疗后无发作; ②未控制: 治疗后发作次数减少或无减少。

(2) 脑电图评估标准^[10]: ①完全缓解: 高度失律完全消失, 清醒期和睡眠期高度失律均消失(脑电背景趋于正常或为局灶性痫样放电、慢波所替代); ②部分缓解: 清醒期高度失律消失或为局灶性放电、慢波所替代, 而睡眠期仍可见高度失律图形。③无缓解: 清醒期和睡眠期均可见高度失律图形。

(3) 临床观察表登记: 登记内容包括患者的一般信息、每日发作登记(包括发作形式、平均每日发作串数、平均每日发作次数)、发育情况[利用盖塞尔发展量表检测发育商(DQ)]、头颅影像学资料、视频脑电图资料、服药后的药物不良反应、肝肾功能血常规结果。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析, 正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验或配对样本 t 检验; 非正态分布计量资料采用中位数(四分位间距) [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 相关分析采用 Pearson 相关(正态分布)或 Spearman 相关(非正态分布或等级资

料)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 用药前 IS 患儿起病年龄及神经系统评估

30 例 IS 患儿中, < 3 个月起病的有 2 例 (7%), > 1 岁起病的有 2 例 (7%), 3 个月至 1 岁起病的有 26 例 (87%); 起病年龄最小为 1 个月, 最大为 30 个月。所有 IS 患儿发作间期脑电图均为高度失律图形。30 例 IS 患儿平均 DQ 为 64 ± 10 , 其中 $DQ < 75$ 有 27 例 (90%), ≥ 75 有 3 例 (10%); DQ 最高为 95, 最低为 48。

2.2 用药前两组婴幼儿血清免疫指标水平检测结果

IS 组患儿血清 IL-2R、IL-8、TNF- α 水平均高于健康对照组 ($P < 0.05$), 而血清 IL-1B、IL-6 水平与健康对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); IS 患儿血清 IgA、IgG、IgM 水平与健康对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); IS 患儿血清 T 细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺) 所占比例、CD4⁺/CD8⁺ 比值与健康对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 用药前两组血清各免疫指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$) 或 [P_{50} (P_{25} , P_{75})]

检测指标	健康对照组 (n=30)	IS 组 (n=30)	$t(Z)$ 值	P 值
IL-1B (pg/mL)	3.15(2.20, 5.38)	2.75(1.90, 6.00)	(-0.69)	0.49
IL-2R (u/mL)	663 $\pm$ 197	1494 $\pm$ 447	9.31	<0.01
IL-6 (pg/mL)	5.45(1.50, 16.95)	6.63(1.50, 28.63)	(-0.75)	0.46
IL-8 (pg/mL)	20.65(11.58, 65.50)	94.85(14.40, 229.00)	(-2.99)	<0.01
TNF- α (pg/mL)	8 $\pm$ 5	19 $\pm$ 5	8.03	<0.01
IgA (g/L)	0.27(0.23, 0.35)	0.25(0.18, 0.28)	(-1.60)	0.11
IgG (g/L)	5.2 $\pm$ 1.1	4.9 $\pm$ 1.2	-0.88	0.39
IgM (g/L)	1.54(1.41, 1.70)	1.52(1.08, 1.57)	(-1.14)	0.25
CD3 ⁺	0.989 $\pm$ 0.004	0.987 $\pm$ 0.008	-0.811	0.42
CD4 ⁺	0.555 $\pm$ 0.095	0.587 $\pm$ 0.100	1.247	0.22
CD8 ⁺	0.385 $\pm$ 0.093	0.349 $\pm$ 0.098	-1.442	0.16
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	1.6 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.8	1.67	0.10

2.3 IS 组各个指标相关分析结果

年龄分别与病程、平均每日发作串数、IL-2R 水平、IL-8 水平呈正相关 ($P < 0.05$); 病程分别与 IL-2R、IL-8 水平呈正相关 ($P < 0.05$); 平均每日发作串数分别与平均每日发作次数、IL-2R 水平、

IL-8 水平、TNF- α 水平呈正相关 ($P < 0.05$), 平均每日发作次数与 IL-8 水平呈正相关 ($P < 0.05$); IL-2R 水平分别与 IL-8、TNF- α 水平呈正相关 ($P < 0.05$); IL-8 水平与 TNF- α 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各个指标相关分析结果

变量		性别	年龄	病程	平均每日 发作串数	平均每日 发作次数	DQ	IL-2R	IL-8	TNF- α
性别	<i>r</i> 值	–	0.17	0.19	–0.10	–0.12	–0.14	0.10	–0.17	–0.20
	<i>P</i> 值	–	0.36	0.31	0.62	0.54	0.45	0.60	0.37	0.28
年龄	<i>r</i> 值	0.17	–	0.94	0.44	0.15	–0.10	0.56	0.43	0.02
	<i>P</i> 值	0.36	–	<0.01	0.02	0.42	0.59	<0.01	0.02	0.92
病程	<i>r</i> 值	0.19	0.94	–	0.26	–0.01	0.05	0.55	0.42	0.19
	<i>P</i> 值	0.31	<0.01	–	0.16	0.97	0.80	<0.01	0.02	0.30
平均每日发作串数	<i>r</i> 值	–0.10	0.44	0.26	–	0.53	–0.01	0.80	0.86	0.77
	<i>P</i> 值	0.62	0.02	0.16	–	<0.01	0.95	<0.01	<0.01	<0.01
平均每日发作次数	<i>r</i> 值	–0.12	0.15	–0.01	0.53	–	–0.16	0.26	0.46	0.34
	<i>P</i> 值	0.54	0.42	0.97	<0.01	–	0.40	0.16	0.01	0.06
DQ	<i>r</i> 值	–0.14	–0.10	0.05	–0.01	–0.16	–	–0.01	0.05	–0.06
	<i>P</i> 值	0.45	0.59	0.80	0.95	0.40	–	0.97	0.78	0.75
IL-2R	<i>r</i> 值	0.10	0.56	0.55	0.80	0.26	–0.01	–	0.86	0.68
	<i>P</i> 值	0.60	<0.01	<0.01	<0.01	0.16	0.97	–	<0.01	<0.01
IL-8	<i>r</i> 值	–0.17	0.43	0.42	0.86	0.46	0.05	0.86	–	0.83
	<i>P</i> 值	0.37	0.02	0.02	<0.01	0.01	0.78	<0.01	–	<0.01
TNF- α	<i>r</i> 值	–0.20	0.02	0.19	0.77	0.34	–0.06	0.68	0.83	–
	<i>P</i> 值	0.28	0.92	0.30	<0.01	0.06	0.75	<0.01	<0.01	–

2.4 用药前后痉挛发作、脑电图及神经发育情况比较结果

经泼尼松治疗后, 30 例 IS 患儿有 19 例发作控制, 11 例发作未控制; 有 18 例脑电图高度失律完全缓解, 12 例脑电图高度失律未完全缓解 (包括部分缓解及无缓解); 痉挛发作控制 19 例患儿中, 16 例脑电图高度失律完全缓解, 3 例未完全缓解; 痉挛发作未控制 11 例患儿中, 2 例脑电图高度失律完全缓解, 9 例未完全缓解; 痉挛发作控制患儿脑电图高度失律缓解率明显高于痉挛发作未控制患儿 ($P<0.05$)。

30 例 IS 患儿治疗后平均每日发作串数 (8 ± 15) 及平均每日发作次数 (79 ± 196) 均较治疗前平均每日发作串数 (24 ± 14) 及平均每日发作次数 (316 ± 309) 明显下降 (分别 $t=5.05$ 、 4.90 , $P<0.05$), 治疗后的 DQ 值 (68 ± 12) 较治疗前 (64 ± 10) 改善 ($t=-2.82$, $P<0.05$)。

有关药物治疗 IS 患儿出现的不良反应主要有:

库欣体征 (满月脸、向心性肥胖等) 22 例、食欲增加 23 例、易激惹 7 例、嗜睡 2 例、高血压 1 例。其中库欣体征、食欲增加等症状随着药物的减停而消失, 而易激惹、嗜睡等症状多出现于治疗早期, 随着药物应用时间延长而减轻或消失。有 1 例出现血压一过性的增高, 达 125/80 mm Hg, 但无烦躁不安、哭闹等症状, 无特殊处理, 自行降到正常。所有患儿均未出现肾上腺皮质功能减退或危象。

2.5 泼尼松治疗前后血清免疫指标检测结果

IS 组患儿治疗后血清 IL-2R、IL-8、TNF- α 水平平均较治疗前下降 ($P<0.05$), IL-1B、IL-6 水平在治疗前后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); IS 患儿血清 IgA、IgG、IgM 水平在治疗前后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 IS 患儿 CD4⁺ 比例、CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前下降 ($P<0.05$), CD8⁺ 比例较治疗前升高 ($P<0.05$), CD3⁺ 比例与治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表3 IS患儿用药前后血清各免疫指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$) 或 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]

检测指标	治疗前 (n=30)	治疗后 (n=30)	t(Z) 值	P 值
IL-1B (pg/mL)	2.75(1.90, 6.00)	2.85(2.10, 6.25)	(-0.38)	0.70
IL-2R (u/mL)	1494 ± 447	1010 ± 512	5.08	<0.01
IL-6 (pg/mL)	6.63(1.50, 28.63)	6.75(3.44, 21.20)	(-0.84)	0.40
IL-8 (pg/mL)	94.85(14.40, 229.00)	50.15(33.48, 116.50)	(-2.83)	<0.01
TNF-α (pg/mL)	19 ± 5	11 ± 6	5.47	<0.01
IgA (g/L)	0.25(0.18, 0.28)	0.26(0.21, 0.32)	(-1.44)	0.15
IgG (g/L)	4.9 ± 1.2	5.0 ± 1.0	-0.59	0.56
IgM (g/L)	1.52(1.08, 1.57)	1.43(1.14, 1.56)	(-0.20)	0.85
CD3 ⁺	0.987 ± 0.008	0.986 ± 0.010	0.92	0.37
CD4 ⁺	0.587 ± 0.100	0.408 ± 0.070	8.74	<0.01
CD8 ⁺	0.349 ± 0.098	0.518 ± 0.066	-8.15	<0.01
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	1.88 ± 0.77	0.82 ± 0.26	7.65	<0.01

3 讨论

目前国内外学者已对 IS 发病机制进行了大量的研究, 由于其病因众多, 发病机制复杂, 迄今为止尚没有一种假说能解释 IS 的所有临床特征及发生发展过程, 发病机制至今尚未完全阐明, 存在较大的异质性^[3,11]。目前有少数研究从免疫机制方面研究 IS, 但均有较多局限性及结果的不确定性。比如, Liu 等^[12]研究发现, IS 患儿中血清 IL-2、TNF、IFN 均较正常对照组高, 推测细胞因子的失衡可能导致 IS 的发病, 然而其他的指标(比如细胞免疫、体液免疫)未检测。Montelli 等^[13]研究了 17 例治疗后的 IS 病人的免疫功能, 但其中有部分病例虽然最初诊断为 IS, 但部分 IS 研究对象在纳入研究时已转变为另一种癫痫性脑病 Lennox-Gastaut 综合征, 这就影响了结果的可靠性。Tekgul 等^[14]研究了 IS 病人脑脊液的 IL-6 水平, 但并未与健康对照组比较, 仅仅与感染性或外伤人群进行对比。Haginoya 等^[15]研究发现 IS 病人的脑脊液 IL-1、IL-6 和 TNF-α 水平与健康对照组比较差异无统计学意义, 无阳性发现。所以目前在 IS 免疫学机制的研究方面有较多的局限性及结果的不确定性, 这与不同病例的选择、不同对照组的选择、不同研究方法及检验指标的选择有关。本研究将对诊断明确的未治疗的 IS 病例与健康对照组进行体液免疫(免疫球蛋白)、细胞免疫(T 细胞亚群)、各种细胞因子的检测, 检验指标全面, 研究对象明确, 来重新了解免疫机制在 IS 发病中的作用。另一方面, 目前世界上激素治疗是治疗 IS 的一线

药物^[16], 本课题组的前期研究发现大剂量泼尼松治疗 IS 可以达到与 ACTH 相似的疗效^[17-18], 但泼尼松治疗 IS 的相关机制仍未阐明, 本研究通过检测泼尼松治疗前后 IS 患儿的免疫功能变化, 了解泼尼松对免疫功能的影响, 以进一步从免疫炎症角度阐明泼尼松控制痉挛发作的机制, 目前国内尚无相关报道。

本研究病例中, 男女性别比 2.3:1, 男多于女, 与国外报道 1.5:1 相比略高^[2]。脑电图均出现了高度失律, 高度失律的长期存在及临床上的痉挛发作均可能导致精神、运动发育落后, 平均 DQ 值为 64 ± 10, DQ 值 <75 有 27 例, 占 90%, 表明 90% 左右的 IS 患儿会出现智能发育落后。经泼尼松治疗后, 30 例 IS 患儿有 19 例发作控制, 11 例发作未控制, 有 18 例脑电图高度失律完全缓解, 12 例脑电图高度失律未完全缓解(包括部分缓解及无缓解); 其中发作控制 19 例中有 16 例脑电图高度失律完全缓解, 仅 3 例未完全缓解; 发作未控制 11 例中 9 例高度失律未完全缓解, 仅仅 2 例脑电图高度失律完全缓解, 发作控制患儿脑电图高度失律缓解率明显高于发作未控制患儿, 说明泼尼松治疗的有效性与脑电图高度失律的缓解率明显相关。泼尼松治疗后平均每日发作串数及平均每日发作次数均较治疗前明显下降, 治疗后的 DQ 值较治疗前改善, 表明通过临床发作的改善及脑电图的缓解, 患儿 DQ 值得到明显的提高。

已有研究发现, 在体液免疫方面, IS 患者血清中存在针对脑组织的自身抗体, 且抗脑组织抗体阳性率及滴度明显增加, 提示 IS 患儿存在自身

免疫功能失调^[3]。另有研究推测,胎儿由母体获得IgG的过程可能受到母孕期过程中应激因素的影响,造成婴幼儿时期血清IgG含量显著降低,对神经系统直接或间接的保护作用丧失,从而导致IS的发病^[19]。本研究在体液免疫方面进行了检测,IS的血清IgA、IgG、IgM水平与健康对照组比较差异无统计学意义,与上述研究结果不符合,推测上述改变仅存在于母孕期或婴儿早期,或者只存在于IS发病前,尚待进一步研究证实。同时对泼尼松治疗前后IS患儿血清IgA、IgG、IgM水平进行对比,差异无统计学意义,与既往研究类似^[20]。

在细胞因子研究方面,如前所述,Liu等^[12]研究发现,IS患儿中血清IL-2、TNF、IFN水平均较正常对照组高,推测细胞因子的失衡可能导致IS的发病。本研究结果显示,不但IS组患儿血清IL-2R、IL-8、TNF- α 水平均较健康对照组高,而且IL-2R、IL-8、TNF- α 水平与平均每日发作串数呈正相关,IL-8水平与平均每日发作次数呈正相关,进一步支持细胞因子的失衡可能导致IS的发病。但细胞因子引起IS发生的机制,目前推测:

(1)本研究检测的IL-2R为可溶性IL-2受体,在调节免疫反应中的作用至关重要,可溶性IL-2受体升高提示IL-2的分泌异常,而IL-2是由辅助性T细胞分泌的一种细胞因子,通过与IL-2R结合发挥生物学活性,其通过升高神经元细胞内游离钙浓度,从而发挥兴奋性神经调节作用,诱导惊厥发作^[21]; (2)TNF- α 、IL-8是由单核巨噬细胞和淋巴细胞产生的一种具有多种生物学效应的细胞调节因子,有增强兴奋性神经介质谷氨酸的作用,并对机体产生脑损伤,促进惊厥发生^[21-22]。本研究发现IL-2R、IL-8、TNF- α 水平两两互呈正相关,其中IL-2R及IL-8还与病程呈正相关,他们相互促进,随着病程的发展,炎症反应的爆发,脑细胞的损伤,最终导致惊厥发生。本研究对泼尼松治疗前后细胞因子水平进行检测,发现治疗后IL-2R、IL-8、TNF- α 均较治疗前下降,表明泼尼松可能通过抑制炎症反应达到控制痉挛发作的效果,再次提示免疫炎症反应在IS发病中起重要作用。

在细胞免疫方面,本研究显示,IS患儿血清T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)所占比例、CD4⁺/CD8⁺比值与健康对照组进行比较差异无统计学意义,推测IS患儿在T细胞亚群的数量上与正

常人比无改变,但本研究推测IS的发病可能与T细胞功能性改变有关,原因是不同的细胞因子是由各类淋巴细胞及单核巨噬细胞分泌的,而本研究发现细胞因子的紊乱,进一步提示可能存在T细胞功能的紊乱;另一方面,本研究检测的IL-2R为可溶性IL-2受体,与T细胞的活化增殖直接相关^[23],血清IL-2R水平的高低反映了机体免疫功能(主要是T淋巴细胞)处于激活还是抑制状态,而本研究发现IS患儿的IL-2R升高,进一步证实以上推测:IS患儿存在T细胞的过度活化及激活。所以,可推测IS系T细胞介导、细胞因子参与的免疫相关性癫痫。同时本研究对泼尼松治疗前后T细胞亚群进行比较发现治疗后CD4⁺比例、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前下降,治疗后CD8⁺比例较治疗前升高,这与国外研究类似^[20],以上研究说明经泼尼松治疗后主要影响细胞免疫,IS患儿的T细胞免疫的过度活化状态得到改善和平衡,细胞因子也进一步达到平衡,痉挛发作得到控制。

总之,尽管IS病因众多,存在较大异质性,但IS患儿存在免疫反应的失衡,最终导致炎症因子增高,炎症反应增强,从而导致IS的发病,泼尼松可通过抑制过度的免疫炎症反应达到控制痉挛发作的效果,本研究为免疫调节治疗和大剂量激素治疗奠定了理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms[J]. CNS Drugs, 2014, 28(4): 279-290.
- [2] 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.
- [3] 杨光, 邹丽萍. 婴儿痉挛症发病机制的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(10): 1073-1075.
- [4] 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.
- [5] Kuznetsova LV, Vetril LA, Karpova MN. Neuroimmunological aspects of the pathogenesis of epilepsy[J]. Usp Fiziol Nauk, 2014, 45(3): 3-22.
- [6] Pardo CA, Nabbout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) [J]. Neurotherapeutics, 2014, 11(2): 297-310.
- [7] Lux AL. Latest American and European updates on infantile

- spasms[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013, 13(3): 334.
- [8] Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364(9447): 1773-1778.
- [9] Mohamed BP, Scott RC, Desai N, et al. Seizure outcome in infantile spasms - a retrospective study[J]. Epilepsia, 2011, 52(4): 746-752.
- [10] 易招师, 吴华平, 虞雄鹰, 等. 大剂量泼尼松治疗婴儿痉挛患儿脑电图变化的观察 [J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2012, 21(4): 208-214.
- [11] Xue J, Qian P, Li H, et al. Atonic elements combined or uncombined with epileptic spasms in infantile spasms[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(1): 220-226.
- [12] Liu ZS, Wang QW, Wang FL, et al. Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome[J]. Brain Dev, 2001, 23(7): 548-551.
- [13] Montelli TC, Soares AM, Peraçoli MT. Immunologic aspects of West syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2003, 61(3B): 731-737.
- [14] Tekgul H, Polat M, Tosun A, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with West syndrome[J]. Brain Dev, 2006, 28(1): 19-23.
- [15] Haginoya K, Noguchi R, Zhao Y, et al. Reduced levels of interleukin-1 receptor antagonist in the cerebrospinal fluid in patients with West syndrome[J]. Epilepsy Res, 2009, 85(2-3): 314-317.
- [16] 黄涛, 李振宏, 黄郁波. 左乙拉西坦添加治疗婴儿痉挛症的对照研究 [J]. 江西医药, 2013, 48(8): 670-672.
- [17] 易招师, 查剑, 钟建民, 等. 不同剂量泼尼松联合托吡酯治疗婴儿痉挛的疗效及安全性 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(2): 137-140.
- [18] Yi ZS, Wu HP, Yu XY, et al. Efficacy and tolerability of high-dose prednisone in Chinese children with infantile spasms[J]. Brain Dev, 2015, 37(1): 23-28.
- [19] Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy[J]. Neurol Sci, 2002, 23 Suppl 1: S33-S37.
- [20] Ohya T, Nagai T, Araki Y, et al. A pilot study on the changes in immunity after ACTH therapy in patients with West syndrome[J]. Brain Dev, 2009, 31(10): 739-743.
- [21] 黄艳军, 郑帆, 陈静. 炎症细胞因子及 C 反应蛋白在癫痫患儿外周血中的表达及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(24): 40-42.
- [22] 张强, 卢红艳, 王金秀, 等. 胎盘炎症及胎儿炎症反应综合征与早产儿脑损伤的关系研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 217-221.
- [23] 王芸, 凌雁, 高鑫. 可溶性白细胞介素 2 受体在女性 Graves 病患者骨代谢中的作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(5): 382-386.
- (本文编辑: 万静)

· 消息 ·

2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统, 免审稿费, 审稿周期 2~4 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编 410008

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek7402@163.com; 网址: [http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)。

《中国当代儿科杂志》编辑部