

首次促肾上腺皮质激素治疗婴儿癫痫 痉挛综合征疗效的影响因素分析

黄茜 彭镜 潘邹 彭盼 何芳 张慈柳 陈晨 刘方云 尹飞 毛蕾蕾

(中南大学湘雅医院小儿神经专科, 湖南长沙 410008)

[摘要] **目的** 探讨促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)首次治疗婴儿癫痫痉挛综合征(infantile epileptic spasms syndrome, IESS)短期(ACTH治疗28 d时)疗效、复发及预后的影响因素。**方法** 收集2008年4月—2018年1月中南大学湘雅医院小儿神经专科首次接受ACTH治疗且随访时间 ≥ 2 年的IESS患儿的临床资料,采用多因素logistic回归分析探讨ACTH治疗短期疗效、复发和远期预后的影响因素。**结果** ACTH治疗28 d时癫痫控制率为55.5% (111/200),治疗后12个月持续控制无复发率为67.6% (75/111)。未合并局灶性发作的患儿在ACTH治疗28 d时癫痫控制的可能性是合并局灶性发作患儿的2.463倍 ($P<0.05$); ACTH治疗14 d时脑电图无高度失律的患儿在ACTH治疗28 d时癫痫控制的可能性是ACTH治疗14 d时脑电图有高度失律患儿的2.415倍 ($P<0.05$); ACTH治疗前病程每增加1个月,治疗后12个月内复发可能性增加11.8% ($P<0.05$)。ACTH治疗28 d癫痫未控制患儿中重度发育迟滞或死亡的可能性是癫痫控制患儿的8.314倍 ($P<0.05$),结构性病因患儿中重度发育迟滞或死亡的可能性是原因不明患儿的14.448倍 ($P<0.05$)。**结论** 是否合并局灶性发作、治疗14 d时脑电图高度失律是否消失可作为ACTH治疗短期疗效的预测指标,而治疗前病程可作为ACTH治疗癫痫控制后是否复发的预测指标。IESS患儿的预后与病因相关,而使用ACTH后早期控制癫痫发作,也可改善远期预后。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (1): 60-66]

[关键词] 婴儿癫痫痉挛综合征; 促肾上腺皮质激素; 疗效; 预后; 婴儿

Factors influencing the efficacy of initial adrenocorticotrophic hormone therapy for infantile epileptic spasms syndrome

HUANG Xi, PENG Jing, PAN Zou, PENG Pan, HE Fang, ZHANG Ci-Liu, CHEN Chen, LIU Fang-Yun, YIN Fei, MAO Lei-Lei. Department of Pediatric Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Mao L-L, Email: 329544100@qq.com)

Abstract: **Objective** To study the factors influencing the short-term (28 days) efficacy of initial adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy for infantile epileptic spasms syndrome (IESS), as well as the factors influencing recurrence and prognosis. **Methods** The clinical data were collected from the children with IESS who received ACTH therapy for the first time in the Department of Pediatric Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, from April 2008 to January 2018 and were followed up for ≥ 2 years. The multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the factors influencing the short-term efficacy of ACTH therapy, recurrence, and long-term prognosis. **Results** ACTH therapy achieved a control rate of seizures of 55.5% (111/200) on day 28 of treatment. Of the 111 children, 75 (67.6%) had no recurrence of seizures within 12 months of follow-up. The possibility of seizure control on day 28 of ACTH therapy in the children without focal seizures was 2.463 times that in those with focal seizures ($P<0.05$). The possibility of seizure control on day 28 of ACTH therapy in the children without hypsarrhythmia on electroencephalography on day 14 of ACTH therapy was 2.415 times that in those with hypsarrhythmia ($P<0.05$). The possibility of recurrence within 12 months after treatment was increased by 11.8% for every 1-month increase in the course of the disease ($P<0.05$). The possibility of moderate or severe developmental retardation or death in the children

[收稿日期] 2022-07-20; [接受日期] 2022-11-23

[作者简介] 黄茜, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 毛蕾蕾, 女, 主治医师。Email: 329544100@qq.com。

without seizure control after 28 days of ACTH therapy was 8.314 times that in those with seizure control ($P<0.05$). The possibility of moderate or severe developmental retardation or death in the children with structural etiology was 14.448 times that in those with unknown etiology ($P<0.05$). **Conclusions** Presence or absence of focal seizures and whether hypsarrhythmia disappears after 14 days of treatment can be used as predictors for the short-term efficacy of ACTH therapy, while the course of disease before treatment can be used as the predictor for recurrence after seizure control by ACTH therapy. The prognosis of IESS children is associated with etiology, and early control of seizures after ACTH therapy can improve long-term prognosis. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(1): 60-66]

Key words: Infantile epileptic spasms syndrome; Adrenocorticotrophic hormone; Efficacy; Prognosis; Infant

婴儿癫痫痉挛综合征 (infantile epileptic spasms syndrome, IESS) 是常发生于生后4~6个月的发育性癫痫性脑病^[1-2], 表现为单下或成串痉挛发作、脑电图呈高度失律及精神行为发育停滞或倒退。目前, 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 作为IESS的一线治疗已经在国内外指南中均得到公认^[3-4], 但是关于ACTH治疗的疗效及复发的预测指标研究较少。目前研究显示IESS患儿中ACTH治疗的短期疗效与病因、治疗前病程有关^[5-6], 长期预后与病因及治疗反应时间有关^[7-8], 而国内已发表首选ACTH单药治疗IESS患儿的疗效分析研究以小样本、回顾性研究为主^[9-14], 结果不一致且缺乏长期随访数据。2004年我国一项纳入50例样本的回顾性研究发现, 病程与ACTH短期疗效有关^[9]。2022年一纳入68例样本研究发现, 病程 ≤ 2 个月、治疗前脑电图呈典型高度失律、治疗前双侧放电患儿短期疗效更好^[14]。因此, 本研究旨在明确首次ACTH治疗IESS短期疗效的影响因素, 并分析其复发及远期预后的影响因素, 为临床实践提供指导和理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2008年4月—2018年1月中南大学湘雅医院小儿神经专科收治的IESS患儿的临床资料。纳入标准: (1) 符合2022年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 的IESS诊断标准^[2], 包括痉挛发作、脑电图呈高度失律、伴或不伴发育倒退; (2) 起病年龄小于2岁; (3) 首次接受ACTH治疗; (4) 随访时间 ≥ 2 年或者死亡。排除标准: (1) 无法获得患儿ACTH治疗前的临床资料; (2) 患儿ACTH治疗未滿14 d; (3) 失访。

本研究方案已经获得中南大学伦理委员会批准 [伦审 (科) 第202111213号], 并取得患儿监

护人的知情同意并签署知情同意书。

1.2 药物治疗

既往研究结果^[15]显示ACTH 2~4 U/(kg·d)组的有效率优于1 U/(kg·d)组及1.1~1.9 U/(kg·d)组 ($P<0.05$), 且不良反应无显著增加, 故为排除ACTH治疗剂量对疗效的影响, 本研究中ACTH治疗剂量统一选用2 U/(kg·d)。ACTH治疗方案: ACTH (注射用促皮质素针, 上海第一生化药业有限公司, 25 U/支) 加入5%葡萄糖溶液100 mL, 静脉滴注至少6 h。治疗14 d时, 如癫痫控制, 则停药改为泼尼松1~2 mg/(kg·d)口服续贯治疗; 如癫痫未控制, 则增加剂量至3~4 U/(kg·d), 根据发作控制情况及不良反应决定ACTH继续给药时间, 总疗程 ≤ 28 d, 随后改为泼尼松1~2 mg/(kg·d)口服续贯治疗, 1~2个月内逐渐减停。治疗前完善血常规、尿常规、大便常规、血生化、心电图、胸部X线片、脑电图等检查, 并排除严重感染、结核病、心力衰竭等后开始用药, 治疗期间定期监测血压、血糖、血常规、肝肾功能、心肌酶、电解质等。ACTH治疗后复发的患儿可根据病情选择治疗方案, 由临床医生根据病情决定。

1.3 癫痫病因的分类和癫痫控制评判标准

以2017年ILAE癫痫病因分类^[16]为依据, 将病因分为结构、遗传、感染、代谢、免疫及原因不明, 本研究无患儿为免疫性及感染性因素。双重病因时列为遗传性病因, 比如结节性硬化症包括遗传性、结构性病因, 本研究归为遗传性病因。

癫痫控制: ACTH治疗后2个月内连续28 d无癫痫发作且脑电图无高度失律。未控制: 治疗后仍存在癫痫发作, 或脑电图有高度失律。复发是指连续28 d癫痫控制后在接下来随访12个月内再次出现癫痫发作。

1.4 长程视频脑电图监测

长程视频脑电图监测 (≥ 4 h, 至少包括1个睡眠周期): 由两位获得中国抗癫痫协会脑电图医师资格认证或者亚洲大洋洲脑电图资格认证的医师判断, 当出现分歧时, 请另一位获得脑电图高级

资质的医生进行评判。

1.5 精神运动发育预后的评价

患儿随访期间,医生通过询问、观察记录目前患儿的整体发育、运动及认知情况,由两名独立的医生对患儿发育状况进行评价。根据美国婴儿痉挛联盟指南^[17]评估发育里程碑,对患儿的整体发育、运动及认知状况进行评价,分别记录为正常、可疑、轻度或明确异常,其中3项均正常,则认定为正常发育;若其中1项为轻度异常,则为轻度发育迟滞;若2项或多项为轻度异常或其中1项为明确异常,则为中度发育迟滞;若2项或多项为明确异常,则为重度发育迟滞。两名医生统一意见后再进行下一步分析。

1.6 评估及随访

患儿出院后通过门诊或电话定期随访,随访至少2年或直至死亡,随诊频率由小儿神经专科医生决定,随访过程中需记录发作频率及治疗方案调整。患儿的父母和监护人在随访过程中需记录癫痫日记本,记录痉挛发作及其他类型癫痫发作的频率时间和患儿药物调整情况。如果患儿家属报告癫痫控制,需完善长程视频脑电图监测确认。

1.7 资料采集和分组

收集患儿的基本信息,包括性别、起病年龄、ACTH治疗前病程及使用抗癫痫药物数量、ACTH治疗前发作情况、治疗前发育情况、病因或诱因、出生史、家族史等,以及实验室和神经影像学检查、治疗经过、疗效等资料。电话随访或门诊随访患儿治疗后情况,记录患儿首次使用ACTH治疗后痉挛控制、发育情况等。

共纳入200例IESS患儿,根据ACTH治疗28 d时癫痫是否控制分为控制组(111例)、未控制(89例);控制患儿根据控制后12个月内是否复发分为复发组(36例)、未复发组(75例)。所有患儿根据预后分为中重度发育迟滞或死亡组(176例)、正常或轻度发育迟滞组(24例)。

1.8 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件对数据进行统计分析。非正态分布计量资料以中位数(范围)表示,组间比较采用Mann-Whitney *U*检验;计数资料以例数和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。使用多因素logistic回归分析探讨短期疗效、复发及预后相关影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

200例IESS患儿中男126例(63.0%),女74例(37.0%),中位起病年龄为5月龄(范围:2 d至20月龄);遗传性病因32例(16.0%),结构性病因61例(30.5%),代谢性病因4例(2.0%),原因不明性103例(51.5%);合并局灶性发作34例(17.0%),局灶性发作合并结构性病因15例(7.5%);中位ACTH治疗前使用抗癫痫药物数量为1(范围:0~9)种;中位ACTH治疗前病程为4.0(范围:0.1~76.0)个月,其中病程<2个月56例(28.0%);ACTH治疗14 d时脑电图有高度失律63例(31.5%);ACTH治疗14 d时脑电图仍有高度失律或仍有痉挛发作115例(57.5%),其中经过延长ACTH治疗至28 d时发作控制26例(13.0%)。

2.2 首次ACTH治疗IESS短期疗效及影响因素分析

ACTH治疗28 d时,癫痫控制率为55.5%(111/200),其中病程<2个月癫痫控制率为66%(37/56)。未控制组患儿合并局灶性发作、ACTH治疗14 d时脑电图有高度失律比例高于控制组($P<0.05$),见表1。

表1 首次ACTH治疗IESS短期疗效的单因素分析

项目	控制组 (<i>n</i> =111)	未控制组 (<i>n</i> =89)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	73/38	53/36	0.819	0.366
起病年龄 [中位数(范围),月]	4.5(0~23.0)	4.5(0~22.0)	-1.312	0.190
治疗前病程<2个月 [例(%)]	37(33.3)	19(21.3)	3.519	0.061
治疗前使用抗癫痫 药物数量 [中位数(范围),种]	1(0~5)	1(0~9)	-1.419	0.156
合并局灶性发作 [例(%)]	13(11.7)	21(23.6)	4.944	0.026
ACTH治疗14 d时脑 电图有高度失律 [例(%)]	26(23.4)	37(41.6)	7.541	0.006
病因[例(%)]				
原因不明	58(52.3)	45(50.6)		
遗传性	16(14.4)	16(18.0)	1.037	0.792
结构性	34(30.6)	27(30.3)		
代谢性	3(2.7)	1(1.1)		

注:[ACTH] 促肾上腺皮质激素。

将表 1 中差异有统计学意义的因素行多因素 logistic 回归分析, 结果显示: 未合并局灶性发作的患儿在 ACTH 治疗 28 d 时癫痫控制的可能性是合并局灶性发作患儿的 2.463 倍 ($P<0.05$), ACTH 治疗

14 d 时脑电图无高度失律的患儿在 ACTH 治疗 28 d 时癫痫控制的可能性是 ACTH 治疗 14 d 时脑电图有高度失律患儿的 2.415 倍 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 首次 ACTH 治疗 IESS 短期疗效的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
							下限	上限
合并局灶性发作	有=0, 无=1	0.901	0.395	5.212	0.022	2.463	1.136	5.339
ACTH 治疗 14 d 时脑电图有高度失律	是=0, 否=1	0.882	0.316	7.812	0.005	2.415	1.301	4.483

注: [ACTH] 促肾上腺皮质激素。

2.3 首次 ACTH 治疗 IESS 癫痫控制后 12 个月内复发的影响因素分析

111 例控制组患儿中, 癫痫控制后 12 个月内复发 36 例, 复发率为 32.4%。复发组和未复发组患儿的性别、起病年龄、治疗前病程、治疗前使用抗癫痫药物数量、合并局灶性发作比例、病因方面比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 首次 ACTH 治疗 IESS 癫痫控制后 12 个月内复发的单因素分析

项目	复发组 (<i>n</i> =36)	未复发组 (<i>n</i> =75)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
性别(男/女, 例)	24/12	49/26	0.190	0.890
起病年龄 [中位数(范围), 月]	5.2 (0.1~22.0)	6.0 (0~18.0)	-0.262	0.793
治疗前病程 [中位数(范围), 月]	3.6 (0.5~76.0)	3.0 (0.1~24.0)	-0.735	0.462
治疗前使用抗癫痫药物数量 [中位数(范围), 种]	1(0~5)	1(0~4)	-0.205	0.838

表 3 (续)

项目	复发组 (<i>n</i> =36)	未复发组 (<i>n</i> =75)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
合并局灶性发作 [例(%)]	2(6)	11(15)	1.953	0.612
ACTH 治疗 14 d 时脑电图有高度失律 [例(%)]	7(19)	19(25)	0.470	0.493
病因 [例(%)]				
原因不明	20(56)	38(51)		
遗传性	7(19)	9(12)	3.038	0.386
结构性	9(25)	25(33)		
代谢性	0(0)	3(4)		

注: [ACTH] 促肾上腺皮质激素。

根据既往研究结果显示起病年龄、ACTH 起效时间、脑电图对复发有预测作用^[18-19], 不同病因复发率不同^[18], 治疗前使用抗癫痫药物数量因在既往研究中显示和疗效相关^[20], 故本研究将表 3 中所有因素进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示: ACTH 治疗前病程每增加 1 个月, 癫痫控制后 12 个月内复发可能性增加 11.8%, 见表 4。

表 4 首次 ACTH 治疗 IESS 癫痫控制后 12 个月内复发的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
							下限	上限
性别	女=0, 男=1	0.282	0.635	0.198	0.656	1.326	0.382	4.602
起病年龄	连续型变量	-0.054	0.074	0.534	0.465	0.948	0.820	1.095
治疗前病程	连续型变量	0.112	0.046	5.808	0.016	1.118	1.021	1.225
治疗前使用抗癫痫药物数量	连续型变量	-0.282	0.298	0.906	0.341	0.755	0.422	1.348
合并局灶性发作	有=0, 无=1	0.066	0.942	0.005	0.944	1.069	0.169	6.777
ACTH 治疗 14 d 时脑电图有高度失律	是=0, 否=1	-0.697	0.705	0.978	0.323	0.498	0.125	1.982
病因								
原因不明	原因不明=0, 遗传性=1, 结构性=2, 代谢性=3	1.084	0.677	2.565	0.109	2.957	0.784	11.146
遗传性		-1.232	0.816	2.276	0.131	0.292	0.059	1.445
结构性		-18.371	0.000	-	-	-	-	-

注: [ACTH] 促肾上腺皮质激素。

2.4 IESS 患儿远期预后的影响因素分析

中位随访时间为 59（范围：24~161）个月，中位随访年龄为 65（范围：30~162）个月。最后一次随访时评估患儿发育水平，中重度发育迟滞或死亡患儿 176 例（88.0%），死亡 13 例，病死率为 6.5%。中重度发育迟滞或死亡组患儿 ACTH 治疗 28 d 时癫痫未控制、ACTH 治疗后 12 个月内未持续控制、结构性病因比例高于正常或轻度发育迟滞组患儿，治疗前病程长于正常或轻度发育迟滞组患儿（ $P<0.05$ ）。见表 5。

将表 5 中差异有统计学意义的因素进行多因素 logistic 回归分析，结果显示：ACTH 治疗 28 d 时癫痫未控制患儿中重度发育迟滞或死亡的可能性是癫痫控制患儿的 8.314 倍（ $P<0.05$ ），结构性病因患儿中重度发育迟滞或死亡的可能性是原因不明患儿的 14.448 倍（ $P<0.05$ ），见表 6。

2.5 不良反应

首次 ACTH 治疗期间出现不良反应 127 例（63.5%），其中感染 58 例（29.0%），肝功能损害 16 例（8.0%），高血压 8 例（4.0%），低钾血症 3 例（1.5%），低钠血症 1 例（0.5%），血小板异常 2 例（1.0%），易激惹 2 例（1.0%），情绪淡漠 1 例（0.5%）；无因不良反应导致死亡的病例。

表 5 IESS 患儿远期预后的单因素分析

项目	正常或轻度发育迟滞组 ($n=24$)	中重度发育迟滞或死亡组 ($n=176$)	χ^2/Z 值	P 值
性别(男/女, 例)	18/6	108/68	1.684	0.194
起病年龄 [中位数(范围), 月]	5.5 (0.7~14.0)	5.0 (0~23.0)	-0.604	0.546
治疗前病程 [中位数(范围), 月]	2.6 (0.1~27.0)	4.0 (0.1~76.0)	-1.996	0.046
治疗前使用抗癫痫 药物数量 [中位数(范围), 种]	1(0~3)	1(0~9)	-1.724	0.085
合并局灶性发作 [例(%)]	2(8.3)	32(18.2)	1.451	0.228
ACTH 治疗 14 d 时 脑电图有高度失律 [例(%)]	9(37.5)	54(30.7)	5.588	0.061
ACTH 治疗 28 d 时 癫痫控制 [例(%)]	22(91.7)	89(50.6)	14.444	0.001
ACTH 治疗后 12 个月 持续控制 [例(%)]	18(75.0)	57(32.4)	16.363	0.001
病因 [例(%)]				
原因不明	21(87.5)	82(46.6)	14.189	0.003
遗传性	1(4.2)	31(17.6)		
结构性	2(8.3)	59(33.5)		
代谢性	0(0)	4(2.3)		

注：[ACTH] 促肾上腺皮质激素。

表 6 IESS 患儿远期预后的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	b	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
							下限	上限
治疗前病程	连续型变量	-0.049	0.062	0.616	0.433	0.952	0.843	1.076
ACTH 治疗 28 d 时癫痫控制	是=0, 否=1	2.118	0.841	6.344	0.012	8.314	1.600	43.202
ACTH 治疗后 12 个月持续控制	是=0, 否=1	19.442	3 963.570	0.000	0.996	2.777	0.000	-
病因								
遗传性	原因不明=0, 遗传性=1, 结构性=2, 代谢性=3	2.218	1.149	3.730	0.053	9.193	0.968	87.333
结构性		2.671	0.845	9.978	0.002	14.448	2.755	75.758
代谢性		20.357	18 599.412	0.000	0.999	6.930	0.000	-

注：[ACTH] 促肾上腺皮质激素。

3 讨论

本研究是目前国内样本量最大、随访时间最长、分析因素最多的关于首次 ACTH 治疗 IESS 疗效的研究。ACTH 作为 IESS 的一线治疗已经得到公认，随着国内 ACTH 药物的可及性增加，越来越多的中心将其作为 IESS 的首选治疗。国内外多个前瞻性研究示 ACTH 治疗 IESS 的短期无发作率波动在 46%~75% 之间^[21-22]，本研究中 ACTH 治疗 28 d

时癫痫控制率为 55.5%。ACTH 治疗 IESS 短期疗效的影响因素一直是研究热点，美国多中心前瞻性研究结果提示，ACTH 治疗前病程在 2 个月内时，癫痫控制率较高，约为 63%；病程超过 2 个月，癫痫控制率下降至 43%^[5]，提示早期应用 ACTH 治疗可以显著提高癫痫控制率；本研究中 ACTH 治疗前病程在 2 个月内癫痫控制率高，为 66%（37/56）；病程在 2 个月及以上时癫痫控制率降低至 51.4%（74/144），但差异无统计学意义（ $P=0.061$ ）。很早

就有研究提议 IESS 的治疗包括两种主要结局：临床结局（定义为癫痫发作完全控制）和脑电结局（定义为癫痫性痉挛发作终止和脑电图高度失律消失^[23]），本研究控制组 ACTH 治疗 14 d 时脑电图无高度失律比例为 76.6%，高于未控制组（58.4%），治疗 14 d 时无高度失律的患儿在 ACTH 治疗 28 d 时癫痫控制的可能性是有高度失律患儿的 2.415 倍，且既往多因素分析提示早期脑电图高度失律消失，癫痫短期控制的可能性越大^[5]，因此本中心将治疗 14 d 时的脑电图检查作为 ACTH 治疗过程中的评价指标。国外有研究在 ACTH 治疗 14 d 时复查脑电图，发现有 29.7%（11/37）患儿虽然临床缓解，但脑电图仍有高度失律，这提示脑电图对治疗失败更敏感^[24]。本研究发现，ACTH 治疗 14 d 时，如果癫痫发作未控制或者脑电图仍呈高度失律，增大或维持 ACTH 剂量继续治疗 1~2 周可以增加 13.0% 患儿的癫痫得到控制，因此，及时复查脑电图，修改治疗方案是很重要的^[6]。本研究发现 ACTH 短期疗效也与患儿是否合并局灶性发作相关，既往研究提示局灶性痉挛发作或痉挛发作前有局灶性发作可能提示脑发育不良、脑损伤等疾病^[25]，通常对 ACTH 治疗反应欠佳，需早期评估手术治疗。

ACTH 治疗后容易复发，既往研究提示复发率波动在 15.8%~72.0% 之间^[26]，哪些因素与复发相关，复发会不会影响患儿精神运动发育等问题也是备受关注的重要问题。本研究中 ACTH 治疗控制后随访 12 个月，复发率为 32.4%，与既往报道一致^[26]。国内有学者采用 logistic 多元回归方法研究 IESS 缓解后复发的危险因素，认为起病年龄、治疗后起效时间与 IESS 缓解后复发密切相关^[19]。国外有研究表明经 ACTH 或其他治疗方式癫痫控制的 IESS 患儿，脑电图恢复正常者的复发率均低于脑电图仍异常者^[18]。但这些研究入组患儿数不多，为小样本研究，而本研究显示起病年龄、ACTH 治疗 14 d 时脑电图有无高度失律对 IESS 患儿复发无影响，但是 ACTH 治疗前病程与是否复发密切相关。

本研究为了更好地评估远期预后，对患儿进行了长期随访，结果显示，患儿的预后与病因密切相关，原因不明 IESS 患儿预后优于结构性病因患儿。ACTH 治疗 28 d 时癫痫发作是否控制为预后相关因素。本研究中，ACTH 治疗 28 d 时癫痫控制患儿比未控制患儿有更好的精神运动发育预后，

这提示生命早期的大脑处于快速发育，突触和神经环路重塑的重要时期，早期控制癫痫发作及异常放电，可以改善发育结局^[7]。因此，尽早治疗、早期且持续控制发作，有利于改善患儿预后。

综上，是否合并局灶性发作、治疗 14 d 时脑电图高度失律是否消失可作为 ACTH 治疗短期疗效的预测指标，而治疗前病程可作为 ACTH 治疗癫痫控制后是否复发的预测指标。IESS 患儿的预后与病因相关，而使用 ACTH 后早期、持续控制癫痫发作，也可改善远期预后。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Camfield P, Camfield C. Regression in children with epilepsy[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 96: 210-218. PMID: 30537476. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.008.
- [2] Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397. PMID: 35503712. DOI: 10.1111/epi.17239.
- [3] Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society[J]. *Neurology*, 2012, 78(24): 1974-1980. PMID: 22689735. PMCID: PMC3369510. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf.
- [4] Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1185-1197. PMID: 26122601. DOI: 10.1111/epi.13057.
- [5] 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. PMID: 27838190. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0.
- [6] Riikonen R. Infantile spasms: outcome in clinical studies[J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 108: 54-64. PMID: 32305143. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.015.
- [7] O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(10): 715-725. PMID: 30236380. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30244-X.

- [8] Osborne JP, Edwards SW, Dietrich Alber F, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(9): 1861-1869. PMID: 31418851. DOI: 10.1111/epi.16305.
- [9] 陈国利, 张月华, 秦炯, 等. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的疗效及其影响因素[J]. *中国实用儿科杂志*, 2004, 19(7): 406-408. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2004.07.004.
- [10] 余巍, 翟琼香, 廖建湘, 等. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的疗效及其影响因素[J]. *广东医学*, 2008, 29(5): 820-822. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2008.05.052.
- [11] 路新国, 廖建湘, 李冰, 等. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛55例临床研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2009, 16(4): 344-345. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2009.04.009.
- [12] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2014.07.010.
- [13] 陈殷, 阮毅燕, 陈瑜毅, 等. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的临床效果[J]. *广西医学*, 2019, 41(16): 2031-2034. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.16.06.
- [14] 鱼爽, 吴璐璐, 汪晓翠, 等. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症疗效相关因素分析[J]. *中国社区医师*, 2022, 38(2): 52-54.
- [15] 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. PMID: 28421469. DOI: 10.1007/s40272-017-0225-5.
- [16] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521. PMID: 28276062. PMCID: PMC5386840. DOI: 10.1111/epi.13709.
- [17] Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(3): 475-484. PMID: 26704170. PMCID: PMC5902168. DOI: 10.1002/ana.24594.
- [18] Yamada K, Toribe Y, Kimizu T, et al. Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome[J]. *Seizure*, 2014, 23(9): 703-707. PMID: 24939523. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.05.010.
- [19] 易招师, 查剑, 吴华平, 等. 婴儿痉挛症缓解后复发的危险因素[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(12): 899-902. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.12.007.
- [20] Mao L, Kessi M, Peng P, et al. The patterns of response of 11 regimens for infantile spasms[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11509. PMID: 32661290. PMCID: PMC7359312. DOI: 10.1038/s41598-020-68403-6.
- [21] Grinspan ZM, Knupp KG, Patel AD, et al. Comparative effectiveness of initial treatment for infantile spasms in a contemporary US cohort[J]. *Neurology*, 2021, 97(12): e1217-e1228. PMID: 34266919. PMCID: PMC8480478. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012511.
- [22] Knupp KG, Coryell J, Singh RK, et al. Comparison of cosyntropin, vigabatrin, and combination therapy in new-onset infantile spasms in a prospective randomized trial[J]. *J Child Neurol*, 2022, 37(3): 186-193. PMID: 35044272. DOI: 10.1177/08830738211073400.
- [23] Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1416-1428. PMID: 15509243. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x.
- [24] Yuskaitis CJ, Mysak K, Godlewski B, et al. Confirmation of infantile spasms resolution by prolonged outpatient EEGs[J]. *Epilepsia open*, 2021, 6(4): 714-719. PMID: 34524734. PMCID: PMC8633479. DOI: 10.1002/epi4.12540.
- [25] Fusco L, Serino D, Santarone ME. Three different scenarios for epileptic spasms[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 113: 107531. PMID: 33248400. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107531.
- [26] Song JM, Hahn J, Kim SH, et al. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(2): 63-84. PMID: 28288483. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.

(本文编辑: 王颖)