

论著·临床研究

常规剂量与小剂量促肾上腺皮质激素 治疗婴儿痉挛的对照研究

束晓梅,李娟,张贵萍,冒青

(遵义医学院附属医院儿科,贵州 遵义 563003)

[摘要] 目的 比较常规剂量与小剂量促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗婴儿痉挛(West syndrome, WS)疗效及副作用的差异,寻找 ACTH 的最小有效剂量。**方法** 采用前瞻性随机对照研究,将 30 例 WS(8 例隐源性,22 例症状性)随机分为常规剂量组($n=15$)或小剂量组($n=15$)。常规剂量组 ACTH 50 IU/d \times 2 周,随后 2 周减量至停药;小剂量组每日 0.4 IU/kg \times 2 周,若痉挛发作停止,随后 2 周减量至停药,若未完全控制或无效,加量至每日 1 IU/kg 再用 2 周,随后用 2 周的时间逐渐减量至停药。比较 ACTH 两种不同剂量治疗 WS 的疗效及副作用。**结果** 常规剂量与小剂量治疗 WS 的近期疗效相似,有效率分别为 53% 及 60% ($P>0.05$),治疗后脑电图变化、痉挛复发及复发时间两组间差异无显著性($P>0.05$)。8 例完成 12 个月以上随访,长期疗效两组间也无差异。ACTH 对隐源性 WS 的有效率及脑电图高峰失律消失例数均高于症状性组($P<0.05$)。常规剂量组副作用发生率(93%, 14/15)明显高于小剂量组(20%, 3/15),常规剂量组中 1 例出现轻度脑萎缩。**结论** ACTH 50 IU/d 与每日 0.4 IU/kg 两种剂量治疗 WS 的近期及远期疗效相似,对隐源性 WS 的疗效优于症状性,为避免副作用的发生,ACTH 的使用应从小剂量(每日 0.4 IU/kg)开始。

[中国当代儿科杂志,2009,11(6):445-448]

[关键词] 婴儿痉挛;促肾上腺皮质激素;疗效;副作用;儿童

[中图分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)06-0445-04

A comparative study of conventional dose and low dose adrenocorticotrophic hormone therapy for West syndrome

SHU Xiao-Mei, LI Juan, ZHANG Gui-Ping, MAO Qing. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China (Email: shuxiaomei1993@sina.com)

Abstract: Objective The efficacy and adverse effects of conventional dose and low dose adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy for West syndrome (WS) were compared in order to identify a low effective dose with few adverse effects. **Methods** A prospective randomized controlled study was conducted. Thirty children with cryptogenic ($n=8$) or symptomatic ($n=22$) WS were enrolled. They were randomly assigned to receive either conventional dose or low dose ACTH therapy. For the conventional dose group, ACTH 50 IU per day was administered for 2 weeks and tapered to zero over the subsequent 2 weeks. For the low dose group, 0.4 IU/kg per day was injected for 2 weeks. After seizures were fully controlled, ACTH was tapered to zero over the subsequent 2 weeks. If there was an absence of an effective response in the low dose group, the dosage was increased to 1 IU/kg per day for the next 2 weeks and then tapered to zero over 2 weeks. Both effectiveness and adverse effects were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in the good initial responses between the conventional and the low dose groups, which were 53% and 60%, respectively ($P>0.05$). EEG findings after ACTH therapy, the rate of relapse of spasms, and the interval to relapse were not different between the two groups ($P>0.05$). The long-term outcomes were assessed in the initial 8 responders, and there were no significant differences between the two groups (follow-up duration >12 months). The rates of good efficacy and disappearance of the hypsarrhythmia were significantly higher in the cryptogenic WS group than in the symptomatic WS group ($P<0.05$). The incidence of ACTH therapy related-adverse effects in the conventional dose group (93%) was significantly higher than in the low dose group (20%) ($P<0.01$). The mild brain shrinkage was observed in one patient from the conventional dose group. **Conclusions** The short-term and long-term therapeutic effects of ACTH between 50 IU/d and 0.4 IU/ (kg \cdot d) doses are similar. ACTH therapy is more effective for cryptogenic WS than symptomatic WS. To reduce adverse effects, ACTH therapy should start with a low dose (0.4 IU/ kg each day).

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (6):445-448]

Key words: West syndrome; Adrenocorticotrophic hormone; Efficacy; Adverse effect; Child

[收稿日期]2008-10-22; [修回日期]2008-11-28

[基金项目]贵州省优秀人才省长资金资助项目(No. 2004074)。

[作者简介]束晓梅,女,博士,教授,主任医师。主攻方向:儿童神经系统疾病。

婴儿痉挛又称 West 综合征 (West syndrome, WS), 为婴儿期最常见的难治性癫痫。促肾上腺皮质激素 (ACTH) 为当前治疗 WS 最常用的一线药物之一, 疗效肯定, 有效率为 50% ~ 100%^[1]。但因 ACTH 副作用较多, 且呈剂量依赖性, 尤其可影响婴儿脑发育, 故治疗剂量及疗程引起广泛关注。迄今, 全球范围内对 ACTH 用量及疗程尚无统一标准, 在美国治疗 WS 最常用的剂量为 40 IU/d, 其次是 150 IU/d, 疗程 1 ~ 2 个月^[2]; 而日本多主张使用较小剂量, 每日 0.5 ~ 1 IU/kg^[1], 疗程 3 ~ 4 周; 我国 ACTH 的用量也不统一, 我科常用剂量为 50 IU/d, 疗程 1 ~ 2 个月。为避免副作用的发生, 寻找 ACTH 的最小有效剂量治疗 WS 具有重要意义。近年来, 我院采用前瞻性随机对照研究, 比较 ACTH 常规剂量 (50 IU/d) 与小剂量 (每日 0.4 IU/kg) 治疗 WS 的疗效及副作用, 现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2004 年 7 月至 2008 年 5 月在遵义医学院附属医院儿科收治的 30 例 WS 患儿, 男 17 例, 女 13 例; 起病年龄 1 ~ 16 个月, 平均 (5.7 ± 1.6) 个月; 起病到开始用 ACTH 治疗时间为 1 ~ 6 个月, 平均 (1.8 ± 3.2) 个月。

1.2 实验室检查

30 例均进行肝、肾功能检查, 血氨测定, 头颅 CT 和 (或) MRI 检查, 脑电图检查, 其中 5 例进行了尿氨基酸分析。

1.3 诊断及分型

按 1989 年国际抗癫痫协会制定的标准进行诊断。有以下特点归为隐源性: ①产前及出生史正常, 无任何与痉挛发作有关的病因; ②痉挛发作前发育正常, 无神经系统异常; ③实验室检查、头颅 CT、MRI 检查均正常。

1.4 ACTH 疗法及分组

ACTH 为上海第一生化药业有限公司生产。根据以上分型标准将患儿分为隐源性 ($n = 8$) 及症状性 ($n = 22$) 两组, 随机将两组患儿分入常规剂量组或小剂量组。常规剂量组: 15 例, ACTH 50 IU/d, 肌内注射, 连续 2 周, 第 3 周改为隔日肌内注射, 第 4 周注射 2 次, 然后停药。小剂量组: 15 例, 先进行第 1 阶段治疗 (2 周), ACTH 每日 0.4 IU/kg, 肌内注射, 连续 2 周; 若痉挛发作停止, 随后 2 周减量至停药, 即第 3 周改为隔日肌注, 第 4 周注射 2 次, 然后

停药; 若经第 1 阶段治疗未完全控制或无效, 则进入第 2 阶段治疗 (2 周): ACTH 加量至每日 1 IU/kg, 再肌内注射 2 周, 第 5 周改为隔日肌内注射, 第 6 周注射 2 次, 然后停药。以上治疗均告知患儿家属并获得同意。

1.5 评定疗效及副作用

治疗开始后即严密观察治疗期间患儿的表现, 记录痉挛发作次数, 每周检查 1 次血常规及肝功能, 每天清晨测定空腹血糖 (微量血)、体重及血压。观察副作用, 包括高血压、感染、激惹、面色、体重增加、肝功能改变、电解质紊乱等。近期疗效为完成 ACTH 治疗停药后评价, 分为显效: 治疗后基本无发作; 有效: 治疗后发作次数减少 50% 或以上; 无效: 发作无明显减少。复查治疗后脑电图改变, 结果记录为无痫性放电、局灶痫性放电及高峰失律三类。远期疗效为 ACTH 治疗后 ≥ 1 年时临床疗效评价。

1.6 统计学分析方法

采用卡方 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

常规剂量与小剂量 ACTH 治疗 WS 的近期疗效相似, 有效率分别为 53% (8/15) 及 60% (9/15), $P > 0.05$, 表 1)。治疗后脑电图变化、痉挛复发及复发时间, 在小剂量组与常规剂量组间差异无显著性 ($P > 0.05$)。两组治疗有效者共 17 例, 其中仅 8 例 (常规剂量组 3 例, 小剂量 5 例) 完成 12 个月以上的随诊, 最长随诊时间为 3 年 4 个月。8 例中 7 例最后一次复诊时仍保持无发作状态, 1 例遇发热时偶而出现强直阵挛发作。故长期疗效两组间差异也无显著性。

分析发现 ACTH 治疗反应与 WS 分型有关, 隐源性 WS 的有效率 (88%, 7/8) 明显高于症状性 (45%, 10/22), 二者疗效明显不同 ($P < 0.05$)。在小剂量组中, 4 例隐源性 WS 经第 1 阶段 ACTH 治疗即得到有效控制 (100%), 而常规剂量组 11 例症状性中仅 5 例有效 (45%), 5 例中 3 例经第 1 阶段治疗, 2 例经第 2 阶段治疗。在常规剂量组中, 隐源性 WS 疗效 (75%) 也高于症状性 WS (45%), 但因例数较少, 两组间差异无显著性。ACTH 治疗后, 隐源性 WS 的脑电图高峰失律消失例数明显高于症状性 WS ($P < 0.05$), 但复发率及复发时间症状性及隐源性之间无不同。

表1 ACTH不同剂量及不同分型间疗效及副作用比较

组别	例数	有效		显效+有效	治疗后 EEG				复发		副作用 例数 (%)
		例数	(%)		无痫性放电 例数 (%)	局灶痫性放电 例数 (%)	高峰失律 例数 (%)	例数	时间(月) ($\bar{x} \pm s$)		
小剂量组	15	9	(60)	8+1	2 (13)	7 (47)	6 (40)	2	3.2 ± 2.1	3 (20)	
常规剂量组	15	8	(53)	7+1	2 (13)	6 (40)	7 (47)	3	4.4 ± 3.5	14 (93) ^a	
症状性 WS	22	10	(45)				12 (55)				
小剂量组	11	5	(45)	4+1	0	6 (55)	5 (45)	1	4.2 ± 2.6	2 (18)	
常规剂量组	11	5	(45)	4+1	1 (9)	3 (27)	7 (64)	1	2.4 ± 2.5	9 (82)	
隐原性 WS	8	7	(88) ^b				1 (12) ^b				
小剂量组	4	4	(100)	4+0	2 (50)	1 (25)	1 (25)	1	3.6 ± 2.5	1 (25)	
常规剂量组	4	3	(75)	3+0	2 (50)	2 (50)	0 (0)	2	3.2 ± 3.8	4 (100)	

a: 与小剂量组比较, $P < 0.01$; b: 与症状性组比较, $P < 0.05$

治疗期间, 常规剂量组副作用发生率为 93% (14/15), 高于小剂量组 (20%, 3/15, $P < 0.01$)。常规剂量组最常见的副作用是体重增加, 有 14 例 (增加范围为 2.4% ~ 6.6%), 其次为激惹 12 例, 面色苍白 6 例, 高血压 2 例, 呼吸道感染 2 例, 低钾血症 1 例, 一过性尿糖阳性 1 例, 其中 1 例隐原性患儿 ACTH 治疗结束时, CT 示额颞部蛛网膜下腔轻度增宽, 提示轻度脑萎缩, 6 个月后复查 CT 未见明显改善。小剂量组中有 3 例出现副作用, 表现为激惹 3 例, 体重增加 2 例 (分别增加 2.1% 及 4.2%)。以上副作用除轻度脑萎缩外, 在停用 ACTH 后逐渐消失。隐原性与症状性 WS 二组间副作用差异无显著性。

3 讨论

目前对于 WS 的治疗, ACTH 仍是被广泛使用的有效药物之一。令人担心的是可能发生较严重的副作用, 包括高血压、感染、肥胖、电解质紊乱、肾上腺皮质功能障碍、下丘脑-垂体功能减退、消化性溃疡、脑萎缩、硬膜下积液/血肿等, 尤其值得警惕的是 ACTH 可能影响小儿脑的正常发育^[3]。通常 ACTH 的副作用是剂量依赖性的^[4], 人们对 ACTH 最佳剂量和疗程一直存在争议, 目前缺乏 ACTH 治疗 WS 的统一方案。有报道显示 ACTH 的疗效与剂量大小无明显相关性, 但使用小剂量可明显减少副作用的发生, 此多为临床回顾性研究资料^[3,5]。本研究采用前瞻性对照研究, 比较常规剂量与小剂量 ACTH 治疗 WS 的疗效及副作用的差异。我们发现, 常规剂量组 (50 IU/d) 与小剂量组每日 0.4 IU/kg 对控制临床痉挛发作差异无显著性, 脑电图的变化、痉挛复发及复发时间在两剂量组也无明显不同。虽然仅有 8 例患儿完成 1 年以上的随诊, 但长期疗效两组间差异也无显著性。ACTH 在小剂量组的副作用发生率 (20%) 明显低于常规剂量组 (93%)。为避

免副作用的发生, 应推荐小剂量使用。

本研究发现 ACTH 的疗效与 WS 分型有关, 隐原性 WS 的有效率 (88%) 明显高于症状性 (45%), 两型之间均存在显著差异。对隐原性 WS, 小剂量 ACTH 起始每日 0.4 IU/kg 即可使所有患儿发作得到控制。故认为 WS 对 ACTH 的治疗反应不是剂量依赖性的, 更可能与疾病本身性质有关。建议对隐原性 WS 的治疗, ACTH 应由小剂量开始。Hattori 等^[6]对 7 例隐原性 WS 采用 0.96 IU/kg, 7 ~ 12 d 短疗程 ACTH 治疗, 临床痉挛发作全部得到控制, 随诊 1 年以上仍无发作, 且有良好的认知发育。

ACTH 对症状性 WS 的有效率仅 45%, 常规剂量组与小剂量组有效率相同。我们发现对第 1 阶段 (0.4 IU/kg) 反应不佳的 8 例进入第 2 阶段后, 有 2 例发作得到控制。此结果与国外报道不同, Yanagaki 等^[1]发现每日 0.2 IU/kg 与每日 1 IU/kg 的短期疗效及长期疗效差异无显著性。因此, 我们认为, 对于症状性 WS 的治疗也应从小剂量开始, 酌情逐步增加剂量。

ACTH 对神经系统的副作用倍受关注, 可影响小儿 (尤其 <6 个月婴儿) 脑发育及认知功能, 引起脑萎缩及硬膜下积液或出血^[7]。我们发现常规剂量组仅 1 例 CT 显示轻度脑萎缩, 国外报道脑萎缩发生并不少见, 可能与影像学检查的方法有关, CT 扫描脑体积分量研究能更客观、更敏感的显示脑萎缩^[1]。医务人员应引起临床足够重视。

ACTH 治疗 WS 的机制尚不清楚, 但已知 ACTH 疗效与血皮质醇水平无关, 其治疗作用并非通过皮质醇介导, 而是 ACTH 的直接效果^[1]。可能是通过负反馈抑制 ACTH 释放激素 (CRH) 的分泌而发挥抗痉挛的作用。婴儿脑神经元具有丰富的 CRH 受体, 作为一种应激活化神经肽, CRH 分泌过多是各种原因导致 WS 最终共同兴奋性通路^[8,9]。

总之, 本研究发现 WS 对 ACTH 的治疗反应不

是剂量依赖性的,而与疾病本身性质有关。为避免副作用的发生,ACTH的使用应从小剂量开始,尤其是对原发性WS。但因本研究病例数较少,还需要不断地加大样本量继续观察,并评价长期预后及认知发育。

[参 考 文 献]

[1] Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatuka M, Tanaka T, et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome [J]. Brain Dev, 1999, 21(7):461-467.
[2] Bobele GB, Bodensteiner JB. The treatment of infantile spasms by child neurologists [J]. J Child Neurol, 1994, 9(4):432-435.
[3] Ito M. Extremely low-dose ACTH therapy for West syndrome in Japan [J]. Brain Dev, 2001, 23(7):635-641.
[4] Kondo Y, Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Kato T. Comparison of two low dose ACTH therapies for West syndrome; their efficacy and side effect [J]. Brain Dev, 2005, 27(5): 326-330.

[5] Hrachovy RA, Frost Jr JD, Glaze DG. High dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms [J]. J Pediatr, 1994, 124(1): 803-806.
[6] Hattori A, Ando N, Hamaguchi K, Mohamed HH, Fujimoto S, Ishikawa T, et al. Short-duration ACTH therapy for cryptogenic West syndrome with better outcome [J]. Pediatr Neurol, 2006, 35(6):415-418.
[7] Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Kishi T, et al. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome; Maximum therapeutic effect with minimal side effects [J]. Brain Dev, 2006, 28(1):8-13.
[8] Jaseja H. A plausible explanation for superiority of adreno-corticotrophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome) [J]. Med Hypo, 2006, 67(4), 721-724.
[9] 胡雁,廖建湘,黄铁栓,赵维玲,肖志田,陈黎,等.持续静脉滴注促皮质激素治疗婴儿痉挛[J].中国当代儿科杂志,2004,6(4):319-320.

(本文编辑:徐福兰)

· 消息 ·

第19期全国小儿肾脏病学习班通知 ——蛋白尿性肾脏病诊治新进展

北京大学第一医院儿科将于2009年11月16~20日举办第19期全国小儿肾脏病学习班。该学习班为国家继续医学教育项目,将以蛋白尿性肾脏病诊治新进展为主题,由全国小儿肾脏病专业著名专家授课,内容包括足细胞、足细胞相关分子最新研究进展,多种遗传性及非遗传性蛋白尿性肾脏病的诊治最新研究进展,肾脏病理,蛋白尿检测技术等。本学习班为期5天,结业记国家继续教育I类学分。学习班负责人为黄建萍教授及张宏文医师。热忱欢迎全国儿科肾脏病界的同道积极参加,共同研讨。

联系地址:北京市西城区西安门大街1号北京大学第一医院儿科;邮编:100034;

联系电话:13810720781;E-mail:zhanghongwen@yeah.net 或者 zhanghongwen@126.com。