

# ACTH联合托吡酯干预方式对婴儿痉挛症 脑电图及预后的影响

王沾, 王芳, 刘春红, 管刘娟

(周口市妇幼保健院 儿科, 河南 周口 466000)

**摘要:** **目的** 探讨促肾上腺皮质激素 (ACTH) 联合托吡酯干预方式对婴儿痉挛症 (IS) 脑电图及预后的影响。**方法** 选取2020年2月至2022年2月周口市妇幼保健院收治的72例IS患儿作为研究对象, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各36例。对照组采用托吡酯治疗, 观察组采用ACTH+托吡酯治疗。比较两组痉挛发作控制效果、脑电图痉挛改善情况, 治疗前后两组病情相关指标 [痉挛发作频次、中文版Griffiths发育评估量表 (GDS-C) 评分]、脑电活动情况 [ $\alpha$  (8~13 Hz)、 $\beta$  (14~30 Hz)、 $\delta$  (0.5~3 Hz)、 $\theta$  (4~7 Hz)]、不良反应及随访1年的复发情况。**结果** 观察组痉挛发作控制、脑电图改善的完全控制率分别为 (75.00%、77.78%), 高于对照组 (50.00%、55.56%) ( $P<0.05$ ); 治疗后观察组痉挛发作频次少于对照组, DQ评分高于对照组 ( $P<0.05$ ); 治疗后观察组 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\theta$ 、 $\delta$ 功率改善优于对照组 ( $P<0.05$ ); 观察不良反应总发生率 (13.89%) 与对照组 (22.22%) 相比, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 随访1年, 观察组复发率 (11.43%) 低于对照组 (39.39%), 复发时间长于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论** ACTH、托吡酯联合应用于IS患儿治疗中疗效显著, 可有效改善痉挛发作频率、脑电活动情况, 降低复发风险, 利于促进预后智力、运动发育, 且安全可靠。

**关键词:** 促肾上腺皮质激素; 托吡酯; 婴儿痉挛症; 脑电图

**中图分类号:** R742.1

婴儿痉挛症 (infantile spasm, IS) 是一种癫痫性脑病, 发病高峰在出生后 4~6 个月, 发病率约 0.25%~0.42%, 症状主要表现为癫痫性、成簇痉挛发作, 发作期脑电图为高峰失律<sup>[1]</sup>。有研究显示, IS 患儿若治疗不及时, 约 80%~90% 的患儿伴精神运动发育迟滞, 且随病情进展, 绝大部分患儿会转为难治性癫痫, 增加治疗难度<sup>[2]</sup>。目前, 临床以药物治疗为主, 如促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、托吡酯等, 其中托吡酯属于抗癫痫药, 可通过阻断  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  内流, 限制脑电的异常活动, 抑制神经元兴奋性, 进而达到控制病情发作的目的。而 ACTH 是公认治疗 IS 的一线药物, 临床痉挛发作控制率良好, 但价格昂贵, 导致临床应用受限<sup>[3]</sup>。考虑两者联

合可发挥协同作用, 增强痉挛发作的控制效果, 且在一定程度上可减少 ACTH 单药使用剂量, 在保证疗效的同时还能提高 ACTH 应用价值。鉴于此, 本研究选取周口市妇幼保健院收治的 72 例 IS 患儿, 旨在探讨 ACTH 联合托吡酯干预方式对其脑电图及预后的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以随机数字表法将周口市妇幼保健院 2020 年 2 月至 2022 年 2 月收治的 72 例 IS 患儿分为观察组和对照组, 各 36 例。本研究经医院伦理委员会审核批准。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ( $n=36$ )

组别	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	男/女/例	体重指数( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg}/\text{m}^2$ )	身高( $\bar{x} \pm s$ , cm)	病程		
					平均病程( $\bar{x} \pm s$ , 个月)	$\leq 2$ 个月[n(%)]	$> 2$ 个月[n(%)]
观察组	6.10 $\pm$ 1.12	25/11	8.91 $\pm$ 1.38	76.02 $\pm$ 8.32	5.63 $\pm$ 1.16	17(47.22)	19(52.78)
对照组	6.05 $\pm$ 1.23	22/14	9.12 $\pm$ 1.46	77.45 $\pm$ 8.70	5.52 $\pm$ 1.05	20(55.56)	16(44.44)
$t/\chi^2$	0.180	0.552	-0.627	-0.713	0.422	0.500	
$P$	0.857	0.458	0.533	0.478	0.674	0.479	

## 1.2 纳入与排除、脱落标准

①纳入标准：符合 IS 临床诊断标准<sup>[4]</sup>；经头颅 MRI、EEG 检查确诊；年龄 2~10 个月；入组前均接受尿常规、全血细胞计数、有机酸、血糖等遗传代谢性疾病筛查，排除并存感染；患儿依从性好，配合度佳，能在他人协助下完成用药；患儿监护人签署知情同意书。②排除标准：合并重要脏器功能不全者；合并免疫缺陷疾病者；合并血管畸形、颅内占位性病变、其他神经系统疾病者；具有 ACTH、托吡酯用药禁忌证者。③脱落标准：未按治疗方案执行者；临床治疗中出现严重合并症、并发症者；中途要求退出者。

## 1.3 方法

1.3.1 对照组 采用托吡酯（西安杨森制药有限公司，国药准字：H20020555）治疗，起始剂量为 0.5~1.0 mg/（kg·d），之后根据病情逐渐加量，每周加 0.5~1.0 mg/（kg·d）维持剂量为 3.3~14 mg/（kg·d），3 个月/疗程。

1.3.2 观察组 采用 ACTH（上海上药第一生化药业，国药准字：H31022101）+托吡酯治疗，ACTH 初始剂量为 2 IU/（kg·d），将其溶解于 100 mL 的葡萄糖溶液（5%）中，静脉滴注 6~8 h，连续治疗两周后，若仍有痉挛发作则增加剂量至 4 IU/（kg·d），若两周后无发作则予以托吡酯治疗，治疗方法同对照组，3 个月/疗程。两组均持续治疗 1 个疗程。

## 1.4 疗效评估标准

完全控制：治疗后无痉挛发作；有效：治疗后，50%≤痉挛发作减少<100%；无效：治疗后，痉挛发作减少<50% 或发作频率无减少<sup>[5]</sup>。总有效率=（完全控制+有效）/总例数×100%。

## 1.5 观察指标

①比较两组痉挛发作控制效果。②采用数字化多功能脑电图仪（EEG-8102，深圳市德力凯医疗设备有限公司）监测两组治疗后脑电图改善情况：完全控制：脑电图高峰失律、痫性放电完全消失；有效：清醒期脑电图高峰失律消失，但睡眠期仍存在有高峰失律；无效：脑电图高峰失律持续存在，波形无明显变化。总有效率=（完全控制+有效）/总例数×100%。③记录两组治疗前后痉挛发作频次，并采用中文版 Griffiths 发育评估量表（GDS）评分评价患儿运动、智力发育水平。GDS-C 评分：分为 5 个领域，包括运动、表现、手眼协调、听力-语言、个人-社会，结果以 DQ

表示：发育正常为 DQ≥86 分，边缘水平为 76~85 分，轻度发育迟缓为 55~75 分，中度发育迟缓为 40~54 分；重度发育迟缓为 25~39 分，极重度发育迟缓为<25 分。④采用数字化多功能脑电图仪〔设备同②〕记录两组脑电图变化，频率范围为 0.5~30 Hz，共划分 4 个频域： $\alpha$ （8~13 Hz）、 $\beta$ （14~30 Hz）、 $\delta$ （0.5~3 Hz）、 $\theta$ （4~7 Hz）。由专业的脑电图医师计算其 1 min 内  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\theta$  波数目。⑤记录两组治疗期间不良反应发生情况，包括嗜睡、消化不良、易激怒、腹泻等。⑥随访 1 年内，统计对比两组复发时间、复发率。

## 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析，计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，行 *t* 检验，计数资料以百分率（%）表示，行  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组痉挛发作控制效果比较

观察组痉挛发作控制的总有效率（97.22%）与对照组（94.44%）相比，差异无统计学意义（*P*>0.05）；观察组痉挛发作控制的完全控制率（75.00%）高于对照组（50.00%），差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 2。

表 2 两组痉挛发作控制效果比较 [n=36, n(%)]

组别	完全控制	有效	无效	总有效
观察组	27(75.00)	8(22.22)	1(2.78)	35(97.22)
对照组	18(50.00)	16(44.44)	2(5.56)	34(94.44)
$\chi^2$	4.800	4.000	0.000	0.000
<i>P</i>	0.029	0.046	1.000	1.000

### 2.2 两组脑电图痉挛改善情况比较

观察组脑电图改善的总有效率（97.22%）与对照组（94.44%）相比，差异无统计学意义（*P*>0.05）；观察组脑电图改善的完全控制率（77.78%）高于对照组（55.56%），差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 3。

表 3 两组脑电图痉挛改善情况比较 [n=36, n(%)]

组别	完全控制	有效	无效	总有效
观察组	28(77.78)	8(22.22)	1(2.78)	35(97.22)
对照组	20(55.56)	14(38.89)	2(5.56)	34(94.44)
$\chi^2$	4.000	2.356	0.000	0.000
<i>P</i>	0.046	0.125	1.000	1.000

### 2.3 两组病情相关指标比较

与对照组相比, 治疗后观察组痉挛发作频

次较少, DQ 评分较高, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 两组病情相关指标比较 ( $n=36, \bar{x} \pm s$ )

组别	痉挛发作频次/次		DQ 评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.65±2.50	0.63±0.24 <sup>†</sup>	71.18±4.12	90.11±1.06 <sup>†</sup>
对照组	8.57±2.35	1.21±0.35 <sup>†</sup>	72.03±3.59	89.14±0.94 <sup>†</sup>
<i>t</i>	0.140	-8.200	-0.933	4.108
<i>P</i>	0.889	<0.001	0.354	<0.001

注: †与治疗前比较,  $P<0.05$ 。

### 2.4 两组脑电活动情况比较

与治疗前相比, 各组  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\theta$ 、 $\delta$  功率均显著

改善, 其中观察组更为显著, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 两组脑电活动情况比较 ( $n=36, \bar{x} \pm s, \text{Hz}$ )

组别	$\alpha$		$\beta$		$\theta$		$\delta$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	59.04±3.26	32.47±2.65 <sup>†</sup>	40.81±2.17	26.82±1.87 <sup>†</sup>	62.53±4.67	41.45±2.91 <sup>†</sup>	50.86±3.21	24.84±2.42 <sup>†</sup>
对照组	58.41±3.17	40.58±2.24 <sup>†</sup>	40.18±2.43	30.27±1.71 <sup>†</sup>	60.49±4.51	49.83±23.75 <sup>†</sup>	51.30±3.65	32.57±2.21 <sup>†</sup>
<i>t</i>	0.831	-14.024	1.160	-8.169	1.885	2.101	-0.543	-14.152
<i>P</i>	0.409	<0.001	0.250	<0.001	0.064	0.039	0.589	<0.001

注: †与治疗前比较,  $P<0.05$ 。

### 2.5 两组不良反应比较

观察不良反应总发生率 (13.89%) 与对照组 (22.22%) 相比, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 6。

表 6 两组不良反应比较 [ $n=36, n(\%)$ ]

组别	嗜睡	消化不良	易激怒	腹泻	总发生
观察组	2(5.56)	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	5(13.89)
对照组	2(5.56)	2(5.56)	3(8.33)	1(2.78)	8(22.22)
$\chi^2$	0.265	0.000	0.265	0.514	0.845
<i>P</i>	1.000	1.000	0.607	1.000	0.358

### 2.6 两组复发情况比较

随访 1 年, 观察组失访 1 例, 对照组失访 3 例, 观察组复发率 (11.43%) 低于对照组 (39.39%), 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 观察组复发时间长于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 7。

表 7 两组复发情况比较

组别	<i>n</i>	复发例数[ <i>n</i> (%)]	复发时间( $\bar{x} \pm s$ , 个月)
观察组	35	4(11.43)	7.80±1.13
对照组	33	13(39.39)	6.15±1.24
$t\chi^2$		7.085	5.740
<i>P</i>		0.008	<0.001

## 3 讨论

IS 是一种癫痫综合征, 临床以反复成串痉挛发作、脑电图高峰节律紊乱等为主要特征, 该病临床治疗困难、远期复发率较高, 预后较差, 据统计, 其病死率约 20% 左右<sup>[6]</sup>。且有研究表明, 部分患儿应用抗癫痫药物治疗虽能控制痉挛发作, 但对其精神运动发育倒退、迟滞的改善效果仍存在争议<sup>[7]</sup>。因此, 改善 IS 患儿预后仍是目前临床研究重点。

临床认为, IS 早期诊断、快速控制痉挛发作利于改善患儿运动发育、智力水平<sup>[8]</sup>。GDS 评分 (DQ 评分) 评估内容精细、全面, 是目前全球儿童发育诊断、评估的金标准<sup>[9]</sup>。脑电图可通过电极测量电压波动变化, 直接反映患儿脑功能状态<sup>[10]</sup>。因此, 可根据脑电活动情况、GDS 评分判定治愈效果及预后。本研究结果显示, 观察组痉挛发作控制、脑电图改善的完全控制率高于对照组, 治疗后痉挛发作频次少于对照组, DQ 评分高于对照组,  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\theta$ 、 $\delta$  功率改善优于对照组 ( $P<0.05$ ), 提示 ACTH、托吡酯联合干预可有效减少痉挛发作次数, 改善高峰节律紊乱现象, 促进患儿精神运动、智力正常发育。原因分析: 一方面考虑与 ACTH 对促肾上腺皮质激素释放激素

(CRH) 分泌抑制的负反馈机制有关。IS 患儿痉挛发作时，脑脊液中 CRH 水平呈高表达，而 ACTH 可通过负反馈途径抑制 CRH 释放、分泌，同时也可通过刺激肾上腺皮质释放、分泌类胆固醇，使其通过负反馈途径作用于下丘脑神经元，抑制 CRH 分泌，以此达到控制痉挛发作的效果<sup>[11]</sup>。托吡酯可有效阻滞电压门控  $Ca^{2+}$ 、 $Na^{+}$  通道，避免  $Ca^{2+}$ 、 $Na^{+}$  浓度过高，进而降低脑部神经系统兴奋性，利于保护脑部神经功能、提高稳定性，以达到改善脑电活动的目的<sup>[12]</sup>。另一方面是因高峰节律紊乱消失与痉挛发作控制密切相关。研究表明，前者改善程度随痉挛发作控制而改变，两者变化呈正常相关<sup>[13]</sup>。而 ACTH 已有研究证实其对控制患儿痉挛、癫痫发作、改善脑电图活动具有确切疗效<sup>[14]</sup>。且有研究证实，联合托吡酯应用于癫痫患儿治疗中，脑电活动改善效果显著<sup>[15]</sup>。故两者联合可协同增效，提高痉挛发作控制、脑电活动改善的效果，利于远期预后改善。

控制痉挛发作，减少复发，改善预后仍是目前研究重点、难点。本研究结果显示，随访 1 年，观察组复发率低于对照组，复发时间较对照组相对延迟 ( $P < 0.05$ )，提示 ACTH、托吡酯联合应用于 IS 患儿治疗中，可有效延迟复发时间，降低复发率。原因在于：ACTH、托吡酯联合治疗 IS 可提高治疗效果，有效控制、改善痉挛发作次数及脑电图情况，一定程度上可减少其反复发作的危险因素，利于保障患儿正常生长发育。且有研究证实，ACTH 联合常规抗癫痫药治疗 IS，相较于单独使用抗癫痫药治疗，能有效降低复发风险<sup>[16]</sup>。同时本研究还发现观察不良反应总发生率与对照组相比差异无统计学意义，表明 ACTH、托吡酯联合用药与托吡酯单药治疗的安全性相当。安全性分析：考虑是与患儿用药剂量有关，ACTH 初始剂量为  $2 IU / (kg \cdot d)$ ，若治疗两周后无痉挛发作则予以托吡酯治疗，一定程度上减少了两药单药用量，并缩短了叠加用药的时间，利于减少不良反应，保障整体安全性。但本研究纳入样本量仅 72 例、年龄较小，可能会影响研究结果造成偏倚，且随访时间仅 1 年，对远期运动、智力发育的预后缺少可信度，有必要后续优化入组标准，延长随访时间进行更深入研究。

综上所述，ACTH、托吡酯联合治疗，可有效减少痉挛发作次数，改善高峰节律紊乱现象，延迟复发时间，降低复发率，促进患儿精神运动、智力正常发育，并能保障安全性。

#### 参 考 文 献

- [1] 虎崇康, 江逊, 张薇. 泼尼松龙与促皮质素治疗婴儿痉挛症的疗效与不良反应及对患儿脑电图的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(6): 911-913.
- [2] 杨帆, 毛丹丹, 胡文广. 生酮饮食治疗婴儿痉挛症的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(5): 335-339.
- [3] 张艳, 姬辛娜, 陈倩. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的临床和基础研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(4): 420-424.
- [4] BERG AT, BERKOVIC SF, BRODIE MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009[J]. Epilepsia, 2010, 51(4): 676-685.
- [5] 吕海燕, 张永琴, 陈永前. 小剂量促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(7): 28-30.
- [6] 聂良卉, 王帅, 杨莉斌, 等. 婴儿痉挛症遗传学病因及诊疗的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 33-37.
- [7] 陆琳, 马素青, 毕金珠. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗儿童原发性癫痫的效果比较[J]. 中国医药导报, 2022, 19(14): 84-87.
- [8] 张瑾, 戎萍. 婴儿痉挛症国内外药物治疗的现状与研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(9): 1184-1188.
- [9] 徐亭亭, 乔云飞. 通筋透骨汤结合针刺促进痉挛性脑瘫患儿康复效果分析[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(5): 119-122.
- [10] 林希, 曾甲斌, 陈丽婷, 等. 婴儿痉挛症经 ACTH 治疗发作控制后脑电图对于复发的预测价值[J]. 福建医科大学学报, 2020, 54(1): 33-35.
- [11] 王雅洁, 邹丽萍. 婴儿痉挛症与促肾上腺皮质激素释放激素假说[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(24): 4504-4505.
- [12] 张成, 渠蕊, 李蕊, 等. 托吡酯联合卡马西平治疗小儿癫痫临床效果及对脑电图参数、神经因子、安全性的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(9): 35-38.
- [13] 郑苏, 陈述花, 李华, 等. 脑电变化和 BASED 评分与 54 例婴儿痉挛症促肾上腺皮质激素疗效的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(9): 91-96, 101.
- [14] 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.
- [15] 张晓青, 孙素真, 唐洪侠, 等. 托吡酯联合左乙拉西坦对难治性癫痫患儿脑电活动、免疫球蛋白和生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(18): 3537-3540, 3591.
- [16] 陈曼, 刘晓鸣. 短程 ACTH 冲击序贯泼尼松治疗婴儿痉挛症的疗效及对脑电图的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(3): 133-137.

(方丽蓉 编辑)