文章编号:1000-5404(2012)22-2257-03

论著

促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的疗效分析

钟金花,廖建湘,胡 雁,陈 黎,李 冰,黄铁栓,路新国,文家伦,韩春锡 (518035 广东 深圳,深圳市儿童医院癫痫中心)

[摘要] **目的** 分析婴儿痉挛症治疗中促肾上腺皮质素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)作为首选和非首选治疗药物的疗效。**方法** 回顾性分析1999-2010年在深圳市儿童医院确诊为婴儿痉挛症的住院患者50例,其中ACTH首选组19例,非首选组31例。比较近期(8周内)痉挛无发作率,药物选择次序对无发作率的影响。**结果** 首选组取得近期无痉挛发作疗效14例,占74%,非首选组近期无发作疗效14例,45%。2组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.889$, $P<0.05$)。其中一种抗癫痫药物失败后用ACTH的15例,无发作8例(53%);2种抗癫痫药物联合治疗失败后用ACTH 10例,无发作4例(36%);3种抗癫痫药物联合治疗失败后用ACTH 5例,1例(20%)达到无发作效果。5种抗癫痫药物联合治疗失败后用ACTH 1例,也达到痉挛无发作效果。**结论** 婴儿痉挛症治疗首选ACTH可以获得较高近期痉挛无发作率(74%),其抗癫痫药物失败后的患者,ACTH治疗获得无痉挛发作的机会较低(45%),但仍然值得尝试。

[关键词] 婴儿痉挛症;促肾上腺皮质激素;抗癫痫药;一线治疗;非首选;无发作率
[中图法分类号] R742.1;R748;R977.11 [文献标志码] A

Efficacy of adrenocorticotropic hormone in treatment of infantile spasms

Zhong Jinhua, Liao Jianxiang, Hu Yan, Chen Li, Li Bing, Huang Tieshuan, Lu Xinguo, Wen Jialun, Han Chunxi (Epilepsy Center, Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong Province, 518035, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the efficacy of adrenocorticotropic hormone (ACTH) as the first-line and non-first-line drug in treatment of infantile spasms. **Methods** The medical records of 50 patients with infantile spasms (19 patients taking ACTH as the first-line drug and 31 patients taking ACTH as the non-first-line drug) in the inpatient department of Shenzhen Children's Hospital from 1999 to 2010 were retrospectively analyzed. We compared the recent (within 8 weeks) spasm-free rate and the influence of the order of ACTH choice as the antiepileptic drug on the spasm-free rate of the patients. **Results** Fourteen patients were recently spasm-free in the 19 patients taking ACTH as the first-line drug (74%), and 14 patients were recently spasm-free in the 31 patients taking ACTH as the non-first-line drug (45%). The difference of the efficacy between the two groups was statistically significant (*Chi-square* = 3.889, $P<0.05$). Among the 31 patients, 15 patients were treated with ACTH after the failure of one antiepileptic drug, and 8 patients were spasm-free (53%); 10 patients were treated with ACTH after the failure of combining two antiepileptic drugs, and 4 patients were spasm-free (36%); 5 patients were treated with ACTH after the failure of combining three antiepileptic drugs, and 1 patient (20%) was spasm-free; and 1 patient was treated with ACTH after the failure of combining five antiepileptic drugs, and were spasm-free. **Conclusion** The patients with infantile spasms who are treated with ACTH as first line drug can get a high spasm-free rate (74%). The patients who are treated with ACTH after the failure of other antiepileptic drugs have smaller chance to become spasm-free (53%). But ACTH therapy is still worth trying even if three antiepileptic drugs have failed.

[**Key words**] infantile spasms; adrenocorticotropic hormone; antiepileptic drugs; first-line treatment; non-first-line treatment; spasm-free rate

Corresponding author: Liao Jianxiang, E-mail: liaojianxiang@sina.com

婴儿痉挛症是一种小儿常见的癫痫综合征,目前专家共识[1],推荐一线药物是促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)和氨己烯酸,许多病例取得无发作效果。然而,对已经用过其他抗癫痫药物失败的婴儿痉挛症再用ACTH治疗,其疗效少见系统研究,我们发现经过其他抗癫痫药治疗失败的病例,再用ACTH其疗效不如新诊断病例,但仍然值得重视,现报告如下。

[通信作者] 廖建湘,E-mail:liaojianxiang@sina.com

1 资料与方法

1.1 临床资料、病例分组与治疗

回顾性分析1999－2010年在深圳市儿童医院神经内科确诊为婴儿痉挛症的住院患儿共50例,其中男性30例,女性20例;年龄1～31个月,中位数8个月。所有病例符合婴儿痉挛症诊断:婴儿期为主起病,癫痫性痉挛发作,睡眠醒来或入睡前成串痉挛发作,和/或单次痉挛发作;脑电图发作间期经典型高峰节律紊乱或非经典型高峰节律紊乱。

入组条件:首选ACTH组,新诊断为婴儿痉挛症,未经过任何治疗病例。非首选ACTH组:经过1种或1种以上抗癫痫药治疗,痉挛发作仍然存在的病例。治疗前与患者监护人充分沟通,包括ACTH的适应证、副作用、获益/风险评估,并签署书面同意书。

治疗药物:国产ACTH(促皮质素,上海生化制药厂,上海信谊制药有限公司,每支25 U,天然药物,由动物提取)。10～20 U/d,静脉持续滴注8 h以上,监测药物毒副作用。2周1疗程。疗程结束后口服强的松1～2 mg/(kg·d),每天9点顿服,逐渐减量,4～6周减完。ACTH结束后2周内,抗癫痫药物不变,2周后对疗效不满意患者调整治疗方案。

本研究得到深圳市儿童医院医学伦理委员会批准。

1.2 疗效判定标准

本研究分析近期疗效(治疗开始计时,8周时评价疗效),痉挛无发作定义为ACTH终止治疗2周内,临床无痉挛发作,持续至少4周。视频脑电图监测2 h以上,包括清醒和至少1个睡眠周期。视频无痉挛发作,发作间期高峰节律紊乱(包括经典和非经典高峰节律紊乱)消失。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件,χ^2检验比较两组痉挛无发作率。

2 结果

1999－2010年符合入组条件共50例婴儿痉挛症,其中ACTH首选组19例,非首选组31例。首选组取得近期(8周)无痉挛发作疗效14例,占74%;非首选组近期(8周)无发作疗效14例(45%)。两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=3.889$, $P<0.05$)。其中1种抗癫痫药物失败后用ACTH的15例,无发作8例(53%);2种抗癫痫药物联合治疗失败后用ACTH 10例,无发作4例(36%);3种抗癫痫药物联合治疗失败后用ACTH 5例,1例(20%)达到无发作效果。5种抗癫痫药物联合治疗失败后用ACTH 1例,达到痉挛无发作效果。

3 讨论

本研究通过回顾性分析婴儿痉挛症患儿的资料,发现治疗首选ACTH,19例中14例(74%)可以获得近期无痉挛发作,而已经经过其他抗癫痫药治疗失败的病例,31例中只有14例(45%)取得近期无痉挛发作效果。2组比较差异显著($P<0.05$)。其中1种抗癫痫药物失败后用ACTH的15例,无发作8例(53%);2种抗癫痫药物联合治疗失败后用ACTH 11例,无发作4例(36%);3种抗癫痫药物联合治疗失败后用ACTH 5例,1例(20%)达到无发作效果。结果提示,婴儿痉挛症治疗和其他癫痫类似,新诊断的病例,第1种抗癫痫药成功的机会更大,即便是一线药物ACTH,对已经经过其他抗癫痫药治疗失败的病例,治疗婴儿痉挛症获得无发作的机会减少。

对于新诊断的癫痫患者[2](9～93岁),第1种抗癫痫药治疗获得1年以上无发作的机会为47%,而第1种药物失败后,用第2种抗癫痫药治疗成功的机会就减少,单药为13%;2种抗癫痫药失败后,第3种药单药成功的机会1%,第3、4两种药物联合使用成功的机会为3%。因此定义药物难治性癫痫为两种药物治疗方案失败后的病例。婴儿痉挛症的治疗,目前无类似前瞻性研究,来评价首选药物失败后,次选、第3选药物的疗效。婴儿痉挛症治疗,目前推荐的一线治疗药物有ACTH和氨己烯酸(VGB)[2-4]。Vigevano等[5]在VGB和ACTH治疗新诊断婴儿痉挛症的对比研究中发现,VGB治疗组23例,11例(48%)获得无痉挛发作效果,副作用有嗜睡,肌张力低下,易激惹,发生率为13%。ACTH治疗新诊断的婴儿痉挛症19例,14例(74%)获得无痉挛发作效果($P=0.12$)。VGB对脑发育畸形和结节性硬化症合并的婴儿痉挛症疗效更好,而ACTH对围生期缺氧/缺血性脑损伤合并的婴儿痉挛症疗效更好。二者对隐源性婴儿痉挛症疗效类似。Hancock等[6]荟萃分析VGB对婴儿痉挛症的疗效,综合10项研究结果表明,对于结节性硬化症合并的婴儿痉挛症,77例中73例(95%)获得痉挛无发作效果,对于非结节性硬化症合并的婴儿痉挛症,313例患者中170例(54%)获得无发作效果。Appleton等[7]的前瞻性、安慰剂对照试验表明,对新诊断的婴儿痉挛症,VGB单药治疗无痉挛发作率为38%。Ibrahim等[8]的对比研究结果显示首选ACTH或VGB治疗婴儿痉挛症,无痉挛发作机会分别为50%和55.3%。以上研究支持ACTH和VGB作为治疗婴儿痉挛症的首选治疗药,虽然有ACTH治疗新诊断婴儿痉挛症的疗效并与本研究类似,但其他抗癫痫药失败后再用ACTH的疗效评估则少见报道。由于目前中国大陆无VGB供应,所以我们无相关资料。文献[9]报道婴儿痉挛症在ACTH和VGB治疗失败后就开始手术治疗前评估程序。

我们的研究提示,ACTH作为首选治疗,相对于在其他抗癫痫药失败后再用ACTH,患者获得无痉挛发作的机会更大,从反面支持ACTH作为婴儿痉挛症的首选治疗。我们的研究还提示,抗癫痫药治疗婴儿痉

挛症失败后,甚至在第2种、第3种药物失败后,ACTH仍有较大成功机会。另外,经验表明,ACTH对患者发育落后和倒退有改善作用。因此对于其他抗癫痫药治疗失败的婴儿痉挛症,ACTH治疗仍然值得尝试。同时,定义难治性婴儿痉挛症,应该与一般癫痫有所区别。由于中国大陆目前没有VGB可供,ACTH仍然是值得推荐的婴儿痉挛症一线药物。

2010年美国发布的关于婴儿痉挛症的专家[1]共识认为:不管选用何种药物治疗,及时评估疗效(如ACTH 2周,VGB达目标剂量后2周内),如果需要,迅速调整方案,因为更长的试用时间(ACTH 2周以上,VGB 3个月以上)不太可能有效,而且可能发生严重副作用。我们的研究结果提示,用ACTH 2周后减量,评价疗效是合适的。更重要的是,对于2种抗癫痫药失败后,婴儿痉挛症用ACTH成功控制痉挛发作的机会仍然有36%,提示此时仍然有必要尝试用ACTH。只是对于监护人要交代成功的机会比初治时更小。大样本前瞻性治疗婴儿痉挛症的研究将给难治性婴儿痉挛症的定义增加新的内涵,并进一步评估癫痫外科在婴儿痉挛症治疗中的合适时机。

参考文献:

[1] Pellock J M, Hrachovy R, Shinnar S, *et al*. Infantile spasms: a U. S. consensus report[J]. Epilepsia, 2010, 51(10): 2175-2189.
[2] Kwan P, Brodie M J. Early identification of refractory epilepsy[J]. N Engl J Med, 2000, 342(5): 314-319.
[3] Watemberg N. Infantile spasms: treatment challenges[J]. Curr Treat Options Neurol, 2012, 14(4): 322-331.
[4] Tsao C Y. Current trends in the treatment of infantile spasms[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2009, 5: 289-299.
[5] Vigevano F, Cilio M R. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study[J]. Epilepsia, 1997, 38(12): 1270-1274.
[6] Hancock E, Osborne J P. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review[J]. J Child Neurol, 1999, 14(2): 71-74.
[7] Appleton R E, Peters A C, Mumford J P, *et al*. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms [J]. Epilepsia, 1999, 40(11): 1627-1633.
[8] Ibrahim S, Gulab S, Ishaque S, *et al*. Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH--a developing country perspective[J]. BMC Pediatr, 2010, 10: 1.
[9] Asano E, Chugani D C, Juhasz C, *et al*. Surgical treatment of West syndrome[J]. Brain Dev, 2001, 23(7): 668-676.

(**收稿**:2012-06-29;**修回**:2012-09-11)
(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2012)22-2259-02

个案与短篇

回生口服液对非小细胞肺癌患者凝血功能的影响

李艳莹,罗大先,陈 惠,陈芙蓉,黄媚娟 (610041 成都,华西医院胸部肿瘤科)

[**关键词**] 血栓形成;肿瘤;回生口服液
[**中图法分类号**] R734.2 [**文献标志码**] B

恶性肿瘤并发深静脉血栓已经成为肿瘤患者的常见并发症。实体肿瘤患者深静脉血栓发病率可达7.8%[1],伴有粒细胞减少的成年住院患者中发生率高达12.1%[2]。肿瘤患者血栓形成的预防问题已在国际范围内引起广泛的重视。回生口服液有改善凝血功能、抗血小板聚集的作用,可能有助于预防肿瘤患者静脉血栓形成。我们采用化疗联合回生口服液治疗非小细胞肺癌患者,观察其凝血功能的变化。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2010年10月至2011年7月我院收治的非小细胞肺癌患者共102例。分为2组:①中药组:69例,年龄37~68岁;男性45例,女性24例;腺癌41例,鳞癌24例,腺鳞癌4例;Ⅲ期27例,Ⅳ期42例。采用3代化疗药物(紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨、多烯紫杉醇)联合铂类化疗,在化疗期间同时口服回生口服液(成都地奥集团天府药业股份有限公司生产)10 ml/次,3次/d。②单纯化疗组:33例,年龄38~67岁;男性19例,女性14例;腺癌21例,鳞癌10例,腺鳞癌2例;Ⅲ期7例,Ⅳ期16例。患者采用3代化疗药物(紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨、多烯紫杉醇)联合铂类化疗,未服用回生口服液或服药时间不超过2 d(4例)。

纳入标准:①病理学证实的非小细胞肺癌;②初治不能手术切除的患者或术后复发患者;③有可测量病灶;④美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOGPS)评分0~2分;⑤接受2个周期或以上化疗;⑥无血栓病史。

1.2 观察指标

每个患者在化疗前和疗效评价时均检测血常规和凝血功能:PT、TT、APTT、Fib、D-dimer。化疗疗效评价在每化疗2个周期后进行。2组均随访至2012年6月,中药组失访3例,单纯化疗组失访2例。

1.3 统计学方法

根据数据特征进行样本均数t检验、χ^2检验。

2 结果

2.1 凝血功能

化疗前2组PLT、PT、TT、APTT、Fib和D-dimer比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。化疗后中药组Fib和D-dimer均较单纯化疗组明显降低($P<0.05$)。

[**通信作者**] 黄媚娟,电话:(028)85423821,E-mail:hmj107@163.com

(下转2263页)