[15] JOHN M, MENON S K, SHAH N S, et al. Congenital adrenal hyperplasia 11 beta-hydroxylase deficiency: two cases managed with bilateral adrenalectomy [J]. Singapore medical journal, 2009, 50(2): e68.
[16] SATHYA A, GANESAN R, KUMAR A. Congenital adrenal hyperplasia masquerading as periodic paralysis in an adolescent girl [J]. Singapore medical journal, 2012, 53(7): e148-e149.
[17] FALHAMMAR H, MARJA T, CALISSENDORFF J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects [J]. Endocrine, 2013, 43(2): 274-284.
[18] SPEISER P W, WHITE P C. Congenital adrenal hyperplasia [J]. N Engl J Med, 2003, 349(8): 776-788.
[19] PARAJES S, LOIDI L, REISCH N, et al. Functional consequences of seven novel mutations in the *CYP11B1* gene: four mutations associated with nonclassic and three mutations causing classic 11{beta}-hydroxylase deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 779-788.
[20] WANG X J, NIE M, LU L, et al. Identification of seven novel *CYP11B1* gene mutations in Chinese patients with 11β-hydroxylase deficiency [J]. Steroids, 2015, 100: 11-16.
[21] HAMPF M, DAO N T, HOAN N T, et al. Unequal crossing-over between aldosterone synthase and 11 beta-hydroxylase genes causes congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9): 4445-4452.
[22] EZQUIETA B, LUZURIAGA C. Neonatal salt-wasting and 11β-hydroxylase deficiency in a child carrying a homozygous deletion hybrid *CYP11B2* (aldosterone synthase)-*CYP11B1* (11 β-hydroxylase) [J]. Clinical genetics, 2004, 66(3): 229-235.
[23] XU L L, XIA W B, WU X Y, et al. Chimeric *CYP11B2/CYP11B1* causing 11 β-hydroxylase deficiency in Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia [J]. Steroids, 2015, 101: 51-55.
[24] KURIBAYASHI I, NOMOTO S, MASSA G, et al. Steroid 11-beta-hydroxylase deficiency caused by compound heterozygosity for a novel mutation, p. G314R, in one *CYP11B1* allele, and a chimeric *CYP11B2/CYP11B1* in the other allele [J]. Horm. Res, 2005, 63(6): 284-293.
[25] MENABÒ S, BOCCASSINI S, GAMBINERI A, et al. Improving the diagnosis of 11 β-hydroxylase deficiency using home-made MLPA probes: identification of a novel chimeric *CYP11B2/CYP11B1* gene in a Sicilian patient [J]. Endocrinol invest, 2016, 39(3): 291-295.
[26] KELEŞTIMUR F, AHIN Y, AYATA D, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1996, 45(4): 381-384.
[27] NIMKARN S, NEW M I. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia [J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(3): 96-99.
[28] QUINTOS J B, VOGIATZI M G, HARBISON M D, et al. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia [J]. Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1511-1517.
[29] FALHAMMAR H, FRISÉN L, NORRBY C, et al. Reduced frequency of biological and increased frequency of adopted children in males with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study [J]. Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(11): 4191-4199.
[30] FALHAMMAR H. Non-functioning adrenal incidentalomas caused by 21-hydroxylase deficiency or carrier status [J]. Endocrine, 2014, 47(1): 308-314.

（编辑：曾敏莉）
（收稿日期：2020-02-28　修回日期：2020-04-12）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.014

· 综述 ·

婴儿痉挛的治疗进展

黎林　综述，胡越　审校（重庆医科大学附属儿童医院，儿童发育疾病研究教育部重点实验室，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地，儿科学重庆市重点实验室，重庆　400014）

[中图分类号]R748　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2022)11-0054-06

Progress in the Treatment of Infantile Spasms

Li Lin, Hu Yue (*Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders*, *National Clinical Research Center for Child Health and Disorders*, *China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders*, *Chongqing Key Laboratory of Pediatrics*, *Chongqing* 400014, *China*)

婴儿痉挛(infantile spasms,IS)是婴儿时期最常见的癫痫综合征[1]。大多数患儿在 1 岁内起病，高峰年龄为 4~7 月龄。既往文献报道发病率约为 0.2‰~0.5‰[2]。早期诊断和成功的早期治疗有助于患儿痉挛发作的终

作者简介：黎林(1991.09-)，女，大学本科，住院医师，主要从事儿童神经系统疾病研究，E-mail：1334880622@qq.com。

止和远期的认知发育[3]。目前 IS 的治疗主要包括病因治疗、激素治疗、抗癫痫药物治疗、生酮饮食、外科手术治疗等。由于 IS 的预后主要取决于病因[4],因此,应积极寻找病因,加强病因治疗。

1 一线治疗

目前 IS 的一线治疗主要包括促肾上腺皮质激素、大剂量泼尼松龙和氨己烯酸(VGB)。除合并有结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)的 IS,激素治疗比 VGB 更有效。但如果使用泼尼松龙或 VGB,则推荐使用高剂量[5-6]。

1.1 激素治疗

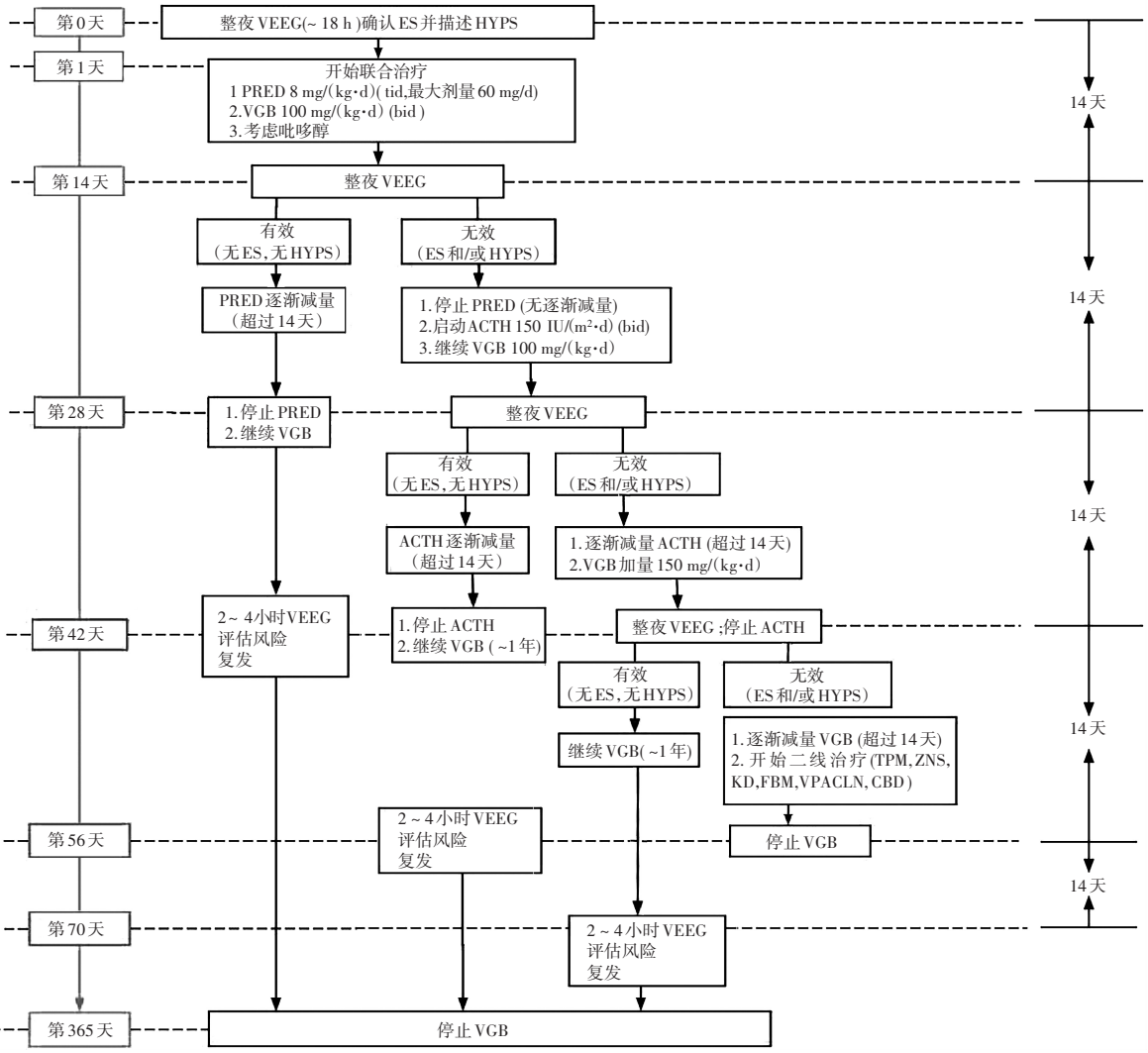
常用的激素包括天然促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)、合成 ACTH(synthetic adrenocorticotropic hormone, sACTH)、泼尼松龙和泼尼松。2012 年美国神经病学学会和儿童神经病学委员会更新的 IS 指南[7]指出,对于由确切病因引起的 IS(不包括 TSC),ACTH 是首选的一线治疗(B 级推荐)药物,小剂量的天然 ACTH 20~30 U/(m^2·d)可能与高剂量 150 U/(m^2·d)同样有效。ACTH 由于市场短缺、价格昂贵等因素,使其在临床上应用受到限制。相比之下,糖皮质激素价格低廉且容易获得,故关于 ACTH 与糖皮质激素疗效比较的研究长期以来备受关注。泼尼松龙是泼尼松的活性形式,由于婴儿在出生前 6 个月对泼尼松处理能力降低,因此泼尼松龙比泼尼松有效[6]。Kossoff E H 等[8]的一项回顾性研究显示,大剂量泼尼松龙 40~60 mg/d 与高剂量 150 U/(m^2·d)天然 ACTH 的疗效相似。Waningasinghe J 等[9]一项关于比较大剂量泼尼松龙 40~60 mg/d 和中剂量的 sACTH 0.50~0.75 mg,隔日 1 次,对 IS 疗效的随机对照试验中,结果发现大剂量的泼尼松龙有效率高于中等剂量 sACTH。因此,在 ACTH 不可获得情况下,对于 IS 的治疗也可以选择大剂量泼尼松龙。2018 年 Hussain S A[10]提出 IS 的治疗流程建议见图 1[10],并且该治疗方案已在加州大学洛杉矶分校 Mattel 儿童医院施行。Hussain S A 认为联合治疗比激素治疗或单独 VGB 治疗更有效,高剂量方案比低剂量方案更有效(激素治疗和 VGB 都是如此),并且 VGB 在第一年的治疗中表现出相对较好的耐受性。该治疗流程最重要的一点是规定了任何治疗方法如果在 2 周内没有产生成功的应答都必须修改。当最初的一线治疗失败时,这个观点也是成立的。其次,该治疗流程对二线治疗的选择时间点以及对早期治疗成功的患儿的视频脑电图随访时间也做出了说明。根据英国 IS 研究/国际合作 IS 研究,泼尼松龙剂量是一种合理的非总体依赖性替代治疗方案(即每次 10 mg,4 次/天,持续 1 周,在最初无效者中,进一步加至每次 20 mg,3 次/天)。如果使用 sACTH,建议使用英国 IS 研究/国际合作 IS 研究推荐剂量(0.50 mg,隔日 1 次,持续 1 周,在最初无效者中,进一步加至 0.75 mg,隔日 1 次)。复发风险与成功治疗 1 个月后随访脑电图中的多灶性癫痫样放电有关。因此,大量的癫痫样放电可能会促使治疗升级(尤其是 VGB)以降低复发风险。

同年,在 Raga S V 等[6]根据现有证据推荐中低收入国家治疗指南中指出,对于确诊的 IS 患儿,在 ACTH 或者 VGB 可获得的情况下,除外合并有 TSC 的 IS 患儿,可以启用 ACTH 150 U/(m^2·d),对于合并有 TSC 的 IS 患儿,则首选 VGB 100 mg/(kg·d),必要时可加量至 150 mg/(kg·d)。在 VGB 可获得 ACTH 不可获得的情况下,可以首选 VGB 100 mg/(kg·d),必要时可加量至 150 mg/(kg·d),同时联合泼尼松龙 4 mg/(kg·d),最大剂量 60 mg/d 治疗 2 周后,4 周内逐渐减停。对于 ACTH 或者 VGB 均不可获得情况下,则可以选择泼尼松龙 4 mg/(kg·d),最大剂量 60 mg/d 治疗 2 周后,4 周内逐渐减停。2 周后复查脑电图及评估痉挛发作是否停止,继续上述治疗并定期随访[6]。

激素治疗都应该注意监测和防治不良反应。比如库欣综合征、免疫抑制、感染、动脉性高血压、嗜睡、易激惹、肥胖、电解质紊乱、肾钙质沉积、脑萎缩等,严重时还有可能出现充血性心力衰竭、下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能抑制等[11]。

1.2 VGB

VGB 是一种 γ-氨基丁酸(γ-amino butyric acid, GABA)转氨酶抑制剂,可以增加大脑中抑制性神经递质 GABA 浓度以控制痉挛发作。因其对视觉有不可逆的损害等副作用,其使用曾受到限制。Knupp K G 等[2]将来自 22 个医学中心的 230 例 IS 患儿随机予以 ACTH、糖皮质激素、VGB 作为初始治疗,有效率分别为 55%、39%、36%($P<0.001$)。由此可见与激素治疗相比,VGB 的短期有效率较低。在英国 IS 研究小组,一项关于比较激素和 VGB 治疗 IS 患儿多中心随机试验中,研究发现激素和 VGB 治疗最终有效率分别为 75%、76%[12]。在 12~14 月龄时进行临床评估,两组患儿先后在 14 月龄时完善 Vineland 适应行为量表(the vineland adaptive behaviour scales, VABs)评分,结果显示两组患儿 VABs 评分比较差异无统计学意义。但在隐源性病因患儿中,激素治疗组患儿的 VABs 评分高于 VGB 治疗组。远期随访结果发现,两组患儿在 1 年后持续性痉挛发作缓解以及 4 岁时的发育评估差异均无统计学意义。由此可见,在隐源性病因患儿中,激素治疗组发育评估较 VGB 治疗组更好[13]。但除外隐源性病因患儿,就长期有效率和智能发育而言,激素治疗并不优于 VGB。与其他病因的 IS 患者比较,对于合并有结节性硬化的 IS 患儿,VGB 比 ACTH 更为有效[12,14]。因此,对于合并有 TSC 的 IS 患儿,VGB 应作为首选治疗。对于隐源性病因患儿,激素治疗比 VGB 更有利于患儿的智能发育。



VEEG-视频脑电图;HYPS-高度失律;PRED-泼尼松龙;ES-癫痫痉挛;TPM-托吡酯;ZNS-唑尼沙胺;KD-生酮饮食;FBM-非氨基甲酸酯;VPA-丙戊酸;CLN-氯硝西泮;CBD-大麻二酚

图 1　IS 的推荐治疗流程

VGB 主要不良反应为易疲倦、易怒、多动、失眠、肌张力低等,但最严重的不良反应为周围性的视觉缺损。疗程<1 年的儿童中,视觉缺损风险约为 9%;而在接受治疗>2 年的患儿中可达 63%。因此,视觉缺陷的发生率与 VGB 的总疗程和累积剂量有关[15]。此外,VGB 还可以引起脑部 MRI 的改变,即丘脑、基底节、脑干和齿状核等部位的可逆性和大部分无症状的高 T_2 信号改变。婴儿时期,该 MRI 影像学改变的风险约为 20%~32%[16],目前尚未在大年龄儿童和成人中发现这种 MRI 的影像学改变。有研究表明,出现异常头颅 MRI 改变的风险可能与高剂量 VGB[>175 mg/(kg·d)]、低年龄、隐源性病因以及同期使用激素治疗有关。此影像学改变可能与运动障碍,包括舞蹈病、肌阵挛和震颤,以及危及生命的急性脑病和呼吸系统疾病有关[16-18]。Fong C Y 等[17]在一项关于探讨 IS 患儿中 VGB 和运动障碍以及头颅 MRI 异常改变这三者之间关系的研究中发现,接受 VGB 治疗的大多数患儿没有出现运动障碍。与 VGB 相关的 MRI 改变似乎与运动障碍没有特别的关系。因此,VGB 与运动障碍、严重脑病和呼吸衰竭之间的关系尚有待研究。

2　二线治疗

传统的抗癫痫药物(AEDs)对 IS 治疗效果欠佳,但当一线治疗不可获得或者无效时,可考虑尝试相对有效的 AEDs,如 TPM、左乙拉西坦(levetiracetam,LEV)、VPA 等。

2.1　TMP

有文献报道 TMP 单药有效率为 17%~50%,联合治疗有效率达 4%~50%[11]。Yi Z 等[19]通过对大剂量泼尼松(最大剂量为 60 mg/d)单药与大剂量泼尼松联合中剂量 TMP 5 mg/(kg·d)治疗 IS 和晚发性癫痫痉挛的临床疗效的比较,结果显示联合中剂量 TMP 治疗的疗效并不明显优于单一疗法,高剂量 10 mg/(kg·d)可能更有效。Hahn J 等[20]一项回顾性研究发现 VGB 治疗无效的 IS 患儿,予以托吡酯作为二线治疗有效率为 20.9%。在 Xue J 等[21]一项对比分析吡哆醇反应性 IS 与 TPM 单药控制的 IS 的临床特点的研究中,推荐所有 IS 患儿应首选大剂量吡哆醇治疗,若无效,在 ACTH 等一线药物准备过程

中,TPM 可作为一种治疗选择。在 IS 患儿中,吡哆醇反应者及 TPM 单药控制者预后相对较好。

2.2 LEV

LEV 具有起效快、生物利用率高、蛋白结合率低、不经肝脏代谢等特点,由于其抗癫痫疗效好,且不良反应少,常用于治疗婴幼儿癫痫。目前对于 LEV 治疗 IS 的研究较少,且样本量较小。武运红等[22]在研究 LEV 单药治疗婴儿期癫痫疗效分析中对 4 例 IS 患儿采用了 LEV 单药治疗,其中 1 例有效。Mahmoud A A 等[23]对 9 例一线治疗无效的 IS 患儿予以 LEV 治疗,有效率为 11.11%。盛志强等[24]通过对 TMP+VPA 与 LEV+VPA 治疗 IS 的临床效果的比较,结果显示两组治疗对控制痉挛发作疗效相同,但 LEV 组 IS 患儿的智力发育明显高于 TMP 组,因该研究样本量少,且观察时间较短,远期疗效及安全性尚不能确定。因此,LEV 在 IS 治疗中有效性尚待进一步的研究。

2.3 VPA

一项回顾性研究显示,VPA 与氯硝西泮和硝西泮对 IS 的治疗具有协同作用,总体有效率为 45.8%。在 Chandra S 等[25]一项关于评价 VPA 在 IS 患儿中疗效的前瞻性研究中,91 例初诊 IS 患儿予以 VPA 30 mg/(kg·d)单药治疗,结果显示 36 例(39.6%)对 VPA 单药治疗的初始反应良好,其中在 3 个月内有 7 例复发。对于 VPA 无效或复发的患者(62 例)加用激素治疗[ACTH 40 U/d 肌肉注射或者口服泼尼松龙 2 mg/(kg·d),分 2~3 次给药,疗程 2 周],有效率达 58.1%。

2.4 维生素 B_6(VB_6)

该治疗方法在日本广泛应用,但在国际上尚未达成共识。天然 VB_6 由吡哆醇、吡哆醛和吡哆胺组成。20 世纪 40 年代末期,人们就开始探索 VB_6 在癫痫中的作用。既往有文献报道大剂量 VB_6 在 IS 治疗中的有效率为 10%~30%,VB_6 依赖性 IS 有效率更高。Ohtahara S 等[26]对 1969-1998 年就诊的 216 例(其中 25 例为隐源性、191 例为症状性)接受大剂量的磷酸吡哆醛 30~400 mg/d 治疗的 IS 患儿进行研究,结果显示总体有效率为 13.9%,其中隐源性 IS(32.0%)较症状性 IS(11.5%)有效率更高。因此,推荐所有的 IS 在初始治疗时都可以加用大剂量的 VB_6(疗程≥10 d)。薛姣等[27]一项关于 VB_6 反应性 IS 的研究中,10 例患儿单用或加用 VB_6 治疗,初始维持剂量 10 mg/(kg·d),在末次随访时痉挛均控制。

另外,也有研究发现大剂量的唑尼沙胺、苯二氮䓬类药物(主要为氯硝西泮或硝西泮)、免疫球蛋白等对 IS 有效[13,28-29]。但现有研究尚不足以推荐用于 IS 的二线治疗。

3 KD

KD 是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质结构的饮食治疗方案。它通过模拟机体处于饥饿状态下由脂肪产生酮体供量来治疗脑部疾病。2019 年国内生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南指出,KD 对 IS 总体有效率为 15.9%~88.2%(中位数 64.4%)[30]。传统意义上,KD 一直作为药物难治性癫痫(接受两种或以上抗癫痫药物治疗失败)的最后选择。鉴于 KD 的有效性,有学者提出对于难治性癫痫,可尽早考虑使用 KD。有研究表明 KD 对 6 周龄的婴儿安全有效,2 岁之前可能是开始 KD 的理想年龄[31]。许海泉[32]对 65 例(其中 IS 患儿 14 例,非 IS 患儿 51 例)采用 KD 治疗>3 个月的难治性癫痫患儿进行回顾性的疗效分析,结果显示 KD 的有效性不受病因影响,且对 IS 的疗效更加显著(85.71%),可见 IS 可以采用 KD 治疗。对于一线治疗失败的 IS 患儿,采用 KD 治疗后仍可达到较好效果[33]。基于目前国内外关于 KD 研究大多是回顾性的短期研究,KD 在 IS 中的应用尚需进一步高质量临床证据支持。

4 手术治疗

2016 年德语国家更新的 IS 指南中指出,对于药物难治性 IS 患儿应尽早进行手术评估。IS 的评估与难治性癫痫的不同之处在于对脑电图的依赖较少。目前常见的手术方式包括:(1)局部癫痫病灶切除术:尽管在痉挛性癫痫定位方面存在挑战,但在完全切除明确病变的儿童中,手术切除后的短期有效率接近 80%[10]。与采用激素治疗或者 VGB 治疗患儿相比,手术切除有效的患儿的复发率更低[34]。最适合手术切除的病因包括皮质发育的局灶性畸形(主要是皮质发育不良)、与 TSC 相关的皮质结节以及各种获得性的结构损伤,如局灶性卒中或出血。(2)胼胝体切开术:可分为前切、后切和全切三种手术方式。其中全切比部分切除更有效。胼胝体切开术通常有利于缓解癫痫发作,而不是完全控制癫痫。少数 IS 患儿在术后可获得完全控制,但相关的机制尚不清楚。对于 West 综合征的患儿,出现失张力发作是全胼胝体切开术的最佳适应证[35]。(3)迷走神经刺激(vagus nerve stimulation,VNS):一种神经刺激疗法,主要用于药物难治性癫痫且不适合切除手术的癫痫患者的辅助治疗,目前主要以减少发作频率的百分比作为疗效的衡量标准。目前关于 VNS 在 IS 的报道较少。在 Cersósimo R O 等[36]一项关于评价 VNS 在治疗 64 例难治性癫痫的疗效回顾性研究结果显示,2 例 IS 的发作明显改善(发作频率减少≥50%),并且早期临床反应明显,随着治疗时间延长至 36 个月,疗效逐渐提高。

5 CBD

CBD 是从植物大麻中提取出的一种具有抗癫痫和抗惊厥作用的物质。CBD 在治疗 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征和 IS 方面有潜在的有效性。Hussain S A 等[37]对 117 例难治性癫痫患儿(包括 45 例 IS 患儿)应用 CBD 治疗的疗效进行评估,结果显示 85%的患儿发作频率有减少,14%的患儿发作得到缓解;在 CBD 治疗期间,患儿的睡眠(53%)、警觉性(71%)和情绪(63%)有所改善。这些报告结合体外和体内数据显示,在不同的临床前模型中显示了良好的疗效和耐受性[38-39]。近期一项 CBD 治疗 IS 的疗效和安全性研究中[40],9 例难治

性 IS 患儿被纳入其中,予以 CBD 口服液治疗,剂量 20 mg/(kg·d),短期内判断疗效的主要标准为第 14 天无痉挛发作和高度失律的消失。结果显示仅 1 例患者治疗有效,提示 CBD 口服液在难治性 IS 病例中效果不确切。因此,CBD 对 IS 的有效性及安全性仍待更多的临床证据支持[41-43]。

综上所述,IS 的治疗目前仍然主要以 ACTH、大剂量泼尼松龙和 VGB 作为一线治疗。由于 ACTH 具有价格高、货源不足等特点,VGB 目前尚未在中国大陆上市,使两者在临床应用上受到了限制。因此,大剂量泼尼松成为大多数临床医师的选择。对于有明确病因的 IS,应该针对病因治疗。在一线药物治疗无效的情况下,可以考虑 TMP 、LEV、VPA、CLN、硝西泮等二线药物治疗。对于药物难治性 IS,可以考虑 KD 和尽早的外科手术评估。此外,CBD 在 IS 治疗中的有效性和安全性有待进一步研究。

参考文献:

[1] GAILY E, LOMMI M, LAPATTO R, et al. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: a retrospective population-based study [J]. Epilepsia, 2016, 57(10): 1594-1601.

[2] KNUPP K G, CORYELL J, NICKELS K C, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort [J]. Ann Neurol, 2016, 79(3): 475-484.

[3] GÜVELI B T, ÇEOKARÖ, DÖRTCAN N, et al. Long-term outcomes in patients with West syndrome: an outpatient clinical study [J]. Seizure, 2015, 25: 68-71. doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.001.

[4] MYTINGER J R, WEBER A, HEYER G L, et al. The response to ACTH is determined early in the treatmentof infantile spasms [J]. Epileptic Disord, 2015, 17(1): 52-57.

[5] PATEL A D, BERG A T, BILLINGHURST L, et al. Quality improvement in neurology: child neurology quality measure set [J]. Neurology, 2018, 90: 1-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000004806.

[6] RAGA S V, WILMSHURST J M. Epileptic spasms: evidence for oral corticosteroids and implications for low and middle incomecountries [J]. Seizure, 2018, 59: 90-98. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.008.

[7] GO C Y, MACKAY M T, WEISS S K, 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.

[8] KOSSOFF E H, HARTMAN A L, RUBENSTEIN J E, et al. High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH [J]. Epilepsy Behav, 2009, 14(4): 674-676.

[9] WANIGASINGHE J, ARAMBEPOLA C, SRI R S, et al. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in west syndrome [J]. Pediatr Neurol, 2015, 53(3): 193-199.

[10] HUSSAIN S A. Treatment of infantile spasms [J]. Epilepsia Open, 2018, 3(s2): 143-154.

[11] TIBUSSEK D, KLEPPER J, KORINTHENBERG R, et al. Treatment of infantile spasms: report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics [J]. Neuropediatrics, 2016, 47(3): 139-150.

[12] LUX A L, EDWARDS S W, HANCOCK E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial [J]. Lancet Neurol, 2005, 4(11): 712-717.

[13] DARKE K, EDWARDS S W, HANCOCK E, et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial [J]. Arch Dis Child, 2010, 95(5): 382-386.

[14] SCHWARZ M D, LI M, TSAO J, et al. A lack of clinically apparent vision loss among patients treated with vigabatrin with infantile spasms: the UCLA experience [J]. Epilepsy Behav, 2016, 57: 29-33. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.01.012

[15] RIIKONEN R, RENER P Z, CARMANT L, et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study [J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(1): 60-67.

[16] HUSSAIN S A, TSAO J, LI M, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent [J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 674-682.

[17] FONG C Y, OSBORNE J P, EDWARDS S W, et al. An investigation into the relationship between vigabatrin, movement disorders, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with infantile spasms [J]. Dev Med Child Neurol, 2013, 55(9): 862-867.

[18] HERNÁNDEZ V Y, KALIAKATSOS M, U-KING-IM J, et al. Reversible vigabatrin-induced life-threatening encephalopathy [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(1): 108-109.

[19] YI Z, WU H, YU X, et al. High-dose prednisone therapy for infantile spasms and late-onset epileptic spasms in China: the addition of topiramate provides no benefit [J]. Seizure, 2019, 71: 174-178. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.016.

[20] HAHN J, PARK G, KANG H C, et al. Optimized Treatment for infantile spasms: vigabatrin versus prednisolone versus combination therapy [J]. J Clin Med, 2019, 8. doi: 10.3390/jcm8101591.

[21] XUE J, QIAN P, LI H, et al. Clinical characteristics of two cohorts of infantile spasms: response to pyridoxine or topiramate monotherapy [J]. World J Pediatr, 2018, 14(3): 290-297.

[22] 武运红, 韩虹, 唐宇辉, 等. 左乙拉西坦口服液单药治疗婴儿期癫痫临床分析及随访研究[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(1): 121-122.

[23] MAHMOUD A A, RIZK T M, MANSY A A, et al. Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. Open labeled randomized prospective study [J]. Neuro Sciences, 2013, 18(2): 143-146.

[24] 盛志强, 满宜刚. 托吡酯与左乙拉西坦治疗婴儿痉挛症的临床疗效[J]. 重庆医学, 2016, 45(5): 634-635.

[25] CHANDRA S, BHAVE A, BHARGAVA R, et al. West syndrome: response to valproate [J]. Front Neurol, 2012, 3: 166. doi: 10.3389/fneur.2012.00166.

[26] OHTAHARA S, YAMATOGI Y, OHTSUKA Y. Vitamin B_6

treatment of intractable seizures [J]. Brain and development, 2011, 33(9): 783-789.
[27] 薛娇, 杨志仙, 吴晔, 等. 维生素 B_6 反应性婴儿痉挛临床特征及预后分析[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 141-144.
[28] IYER A, APPLETON R. Improving outcomes in infantile spasms: role of pharmacotherapy [J]. Paediatr Drugs, 2016, 18(5): 357-66.
[29] SONG J M, HAHN J, KIM S H, et al. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review [J]. Clin Neuropharmacol, 2017, 40(2): 63-84.
[30] 姜玉武. 生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(12): 881-888.
[31] KOSSOFF E H, AUVIN S, BLACKFORD R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therepies for epilespy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group [J]. Epilepsia open, 2018, 3(2): 175-192.
[32] 许海泉. 生酮饮食对不同病因及发作形式儿童难治性癫痫疗效差异的临床观察[J]. 医学信息, 2018, 31(8): 88-90.
[33] CHUGANI H T, LLYAS M, KUMAR A, et al. Surgical treatment for refractory epileptic spasms: the detroit series [J]. Epilepsia, 2015, 56(12): 1941-1949.
[34] RAJARAMAN R R, LAY J, ALAYARI A, et al. Prevention of infantile spasms relapse: zonisamide and topiramate provide no benefit [J]. Epilepsia, 2016, 57(8): 1280-1287.
[35] IWASAKI M, UEMATSU M, SATO Y, et al. Complete remission of seizures after corpus callosotomy [J]. J Neurosurg Pediatr, 2012, 10(1): 7-13.
[36] CERSÓSIMO R O, BARTULUCHI M, FORTINI S, et al. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies [J]. Epileptic Disord, 2011, 13(4): 382-388.
[37] HUSSAIN S A, ZHOU R, JACOBSON C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome [J]. Epilepsy Behav, 2015, 47: 138-141. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.009
[38] JONES N A, HILL A J, SMITH I, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 332(2): 569-577.
[39] JONES N A, GLYN S E, AKIYAMA S, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures [J]. Seizure, 2012, 21(5): 344-352.
[40] HUSSAIN S A, DLUGOS D J, CILIO M R, et al. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: a multicenter phase-2 study [J]. Epilepsy & behavior, 2019, 102: 106826. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106826.
[41] DEVINSKY O, CROSS J H, LAUX L, et al. Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome [J]. N Engl J Med, 2017, 376(21): 2011-2020.
[42] THIELE E A, MARSH E D, FRENCH J A, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomized, double-blind, place bo-controled phase 3 trial [J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1085-1096.
[43] DEVINSKY O, PATEL A D, CROSS J H, et al. Effect of Cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 378(20): 1888-1897.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2020-03-03 修回日期:2020-05-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.015

· 综述 ·

痰热清注射液配伍研究概况

王亮[1],蔡玥璐[1],张凤[2],黄翠云[3],陈万生[1,2](1.上海中医药大学中药研究所,上海 201203;2.第二军医大学长征医院,上海 200003;3.宜春学院化学与生物工程学院,江西宜春 336000)

[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)11-0059-06

Research on Compatibility of Tanreqing Injection

Wang Liang[1], Cai Yuelu[1], Zhang Feng[2], Huang Cuiyun[3], Chen Wansheng[1,2](1. *Institute of Chinese Materia Madica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*; 2. *Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai* 200003, *China*; 3. *Chemistry and Biological Engineering College, Yichun University, Jiangxi Yichun* 336000, *China*)

痰热清注射液是由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘 5 味药材单独提取以丙二醇为溶媒制成的一种常用于治疗呼吸系统疾病的中药制剂[1]。近年来,随着痰热清注射液临床应用的不断增加,发现痰热清注射液与

作者简介:王亮(1988.09-),男,博士,主要从事中药代谢和中药化学研究,E-mail:15102164592@163.com。
通讯作者:陈万生(1968.07-),男,博士,主任药师,教授,主要从事中药药效物质研究,E-mail:chenwansheng@smmu.edu.cn。