

婴儿痉挛症治疗方法新进展

王竹岩¹, 韩虹²

1. 山西医科大学儿科医学系儿内科教研室, 山西 太原 030001;

2. 山西省儿童医院神经内科, 山西 太原 030001

摘要: 婴儿痉挛症是一种难治性癫痫脑病, 该病具有病因多样性、发病机制复杂性及治疗困难等特点。在国内外专家学者的共同努力下对其治疗的临床研究及指南共识等不断做出相应的更新, 但是总体的治疗效果依然不理想, 远期预后大多为运动及认知发育落后。其治疗包括药物治疗(一线药物、二线药物)及其他治疗方法(生酮饮食、手术治疗)。本文对婴儿痉挛症的治疗方法的新进展作一综述。

关键词: 婴儿痉挛症; 促肾上腺皮质激素; 癫痫脑病; 抗癫痫药物; 氨己烯酸; 糖皮质激素

中图分类号: R 742.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0276-04

婴儿痉挛症(infantile spasms, IS)是一种年龄依赖性的, 通常发生于婴幼儿期的一种难治性癫痫脑病, 最常见的临床特点是典型的成串的痉挛发作、具有高峰节律紊乱的脑电图表现, 以及运动和认识发育迟缓甚至可能出现倒退。IS 因首先被 West 于 1841 年首次进行疾病描述及相应的报道, 所以本病又称为 West 综合征(West syndrome, WS)。关于 IS 与 WS 这两个疾病的称谓在国内外大多数的文献当中都是可以相互代替的。但是在英国发布的一篇专家共识当中明确表示 WS 只是作为 IS 中最常见的一种类型^[1]。由于本病会对患儿运动和认知发育造成极为恶劣的影响, 同时给患者的家庭乃至社会带来沉重的负担, 所以通过及时有效的治疗控制本病, 对患者、家庭、社会均有着十分重要的意义。

1 一线药物

大多数的传统抗癫痫药物对本病的治疗效果并不理想, 而且大部分药物并无足够且质量较高的临床数据可以表明, 这些药物对 IS 治疗有良好的疗效。美国神经病学和儿童神经病学学会、英国专家共识及德语系国家发布的指南中均将糖皮质激素、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)以及氨己烯酸这 3 种药物作为治疗 IS 的一线推荐用药^[2-3]。但就目前我国的情况来说, ACTH 依旧药源稀缺、难以获得, 大多数患者并无法获得该药品以及使用该药物进行有效的治疗, 而氨己烯酸在国内更是未获得批准上市, 糖皮质激素可能是其唯一可以轻易获得、成本低廉、治疗效果较好的一线治疗药物。

1.1 ACTH 自 2004 年美国神经病学和儿童神经病学学会发布的 IS 治疗指南中正式指出 ACTH 对 IS 治疗有效^[4]以来, ACTH 成为越来越多的发达国家治疗 IS 的首选治疗药物, 其临床痉挛发作停止率范围约为 42% ~ 87%^[5]。但是关于 ACTH 治疗 IS 的剂量以及治疗疗程并不统一, 随着包括我国在内的越来越多的研究发现不同剂量的 ACTH 治疗 IS 在痉挛

发作缓解率、脑电图高度失律消失率及复发率方面疗效相差无几, 但是小剂量 ACTH 所致的不良反应较大剂量 ACTH 更少, 且不良反应程度更轻^[6]。所以在 2012 年美国神经病学儿童神经病学学会对 2004 年的指南做出了更新, 新的指南中明确表示应考虑将小剂量的 ACTH 治疗方案替代大剂量的 ACTH 方案成为治疗 IS 的首选方案, 但是当低剂量治疗后无效时仍然可以尝试高剂量的治疗方案, 同时该指南还表示 ACTH、糖皮质激素以及氨己烯酸均可改善患儿长期的认知^[2]。在国外一项动物实验中还发现, ACTH 可以改善小鼠 IS 相关的自闭症的临床表现^[7]。但较为可惜的是, 在日本的一项调查中发现, ACTH 治疗 IS 的复发率高达 41%^[8]。日本还对其国内的 157 名儿科神经科医生在 IS 治疗用药方面进行了另一项调查, 调查发现约 50% 的受访者在治疗 IS 时会选择维生素 B6 及丙戊酸作为一线或者二线治疗方案, 而不是选择 ACTH 进行治疗, 而 ACTH 在日本是临床医师最常选择的三线治疗方案, 且有着比预期更低的剂量和更短的治疗时间^[9], 这个结果与大多数发达国家的 IS 治疗方案大相径庭, 这其中的缘由有待在进一步研究分析中找寻。

1.2 氨己烯酸 氨己烯酸是一种抑制性的神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的结构类似物, 它可以通过不可逆地结合 GABA 转氨酶, 提高脑内 GABA 水平, 从而起到抗惊厥的作用。氨己烯酸在诸多指南及专家共识中均为结节性硬化(tuberous sclerosis, TSC)伴发 IS 的首选药物^[1-3, 5]。国外的研究者发现, 氨己烯酸在非结节性硬化症 IS 患者的短期治疗中也是有效的, 而且该研究还发现 IS 诊断时的正常发育与氨己烯酸反应有统计学相关性^[10], 表明隐性 IS 的治疗效果可能会优于症状性 IS, 本药物总体治疗有效率为 26% ~ 76%^[5]。另一项来自英国的多中心随机对照实验中发现, 给予激素治疗的婴儿停止痉挛的可能性高于给予氨己烯酸治疗的婴儿^[11]。但也有研究者通过对 180 名将氨己烯酸作为第一种药物治疗的 IS 患者的长期随访观察发现, 这些患者与使用 ACTH 或糖皮质激素

治疗 IS 患者的长期治疗结果无明显差异^[12]。因单药治疗 IS 不理想的控制率以及较高的复发率,两种药物联合治疗成为新的研究课题。一项多国多中心协作共有 377 名患儿参与的随机开放标签临床试验发现,在使用氨己烯酸与激素联合治疗的 186 例患者中有 133 例(71.5%)未见痉挛发作,而单独使用激素治疗的 191 例患者中有 108 例(56.5%)未见痉挛发作,此研究提示氨己烯酸在与激素类药物合用时可能会增加 IS 痉挛发作的控制率^[13]。氨己烯酸的最常见的严重不良反应是不可逆的视网膜损害,并且因此曾一度导致其退出美国市场,直至 2009 年美国 FDA 才再次批准其上市。Westall 等^[14]进行了一项关于氨己烯酸导致视网膜损害的研究,该研究对 146 例接受氨己烯酸治疗的患者进行随访观察,发现其中有 30 例患者出现视网膜损伤,同时该研究还发现可通过尽量将治疗时间缩短至 6 个月以内以减少该不良反应的发生。虽然氨己烯酸与视网膜毒性之间的联系众所周知,但氨己烯酸相关脑异常的风险却很少有人关注。在使用氨己烯酸治疗的患儿大脑 T2 加权像上丘脑、胼胝体、脑干等部位会出现可逆的高信号^[15],国外有研究者发现此不良反应具有剂量依赖性,故临床医师应谨慎使用高剂量($>175 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的氨己烯酸^[16]。虽然此药不良反应明显,但由于其对 IS 良好的控制率,成为诸多 IS 治疗指南及专家共识中的一线治疗药物,而且有研究表明当使用大剂量氨己烯酸治疗 IS 时可以降低 TSC 伴发 IS 的复发率^[17]。所以在临床使用的过程中应及时评估患者使用本药的风险与收益,定期监测药物浓度,密切观察及时处理不良反应的发生,使患者得到最大的收益。

1.3 糖皮质激素 与 ACTH 相比,糖皮质激素对于患者治疗来说是成本低廉且容易获得的优选药物^[18]。其治疗有效率为 25%~80%^[2,5]。一项美国关于 87 例患者通过高剂量口服强的松龙($40 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗 IS 的回顾性研究发现,接受治疗的患者 64% 两周内出现脑电图改善,62% 的患者在治疗后 3 个月内无痉挛发作^[19]。但韩国一项关于患者接受甲基强的松龙($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)静脉滴注治疗的研究中虽有 64.3% 的患儿完全控制,在其后停用序贯治疗口服的糖皮质激素后出现了高达 44.5% 的复发率^[20]。国内也有类似的研究,甲基强的松龙($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)静脉滴注 5 d,而后口服醋酸泼尼松片序贯治疗其短期有效率为 78.05%^[21],但该报告未描述其长期随访结果,所以该研究中患者长期疗效仍未可知。陈辉等^[22]通过检测 IS 患儿经泼尼松治疗前后和健康婴幼儿的细胞及体液免疫功能对比后发现,IS 患儿均存在不同程度的免疫功能紊乱,而且其免疫紊乱程度与痉挛发作次数相关,在接受泼尼松治疗后大部分患者免疫功能与发作均出现相应的改善,由此可推测泼尼松能控制发作的原因可能与其可以调节免疫的作用有关。虽然糖皮质激素类药物的使用在一定程度上缓解了国内对患儿的 ACTH 需求,节省部分的治疗费用,但目前尚无足够的证据可以比较 ACTH 与糖皮质激素的优劣。

虽然这 3 种药物是目前对 IS 治疗最有效的药物,但是其有效率及复发率均不理想,所以存在着大量治疗后复发或者治疗失败的 IS 患儿。针对这一问题,美国进行了一项多中心

参与的前瞻性研究发现,当第 1 种一线药物治疗失败时超过 1/3 的 IS 患儿会对第 2 种药物做出反应,选择标准药物(ACTH、糖皮质激素或氨己烯酸)与首次治疗药物具有不同作用机制似乎更有效,而且快速开始初始治疗将会增加患儿对第二次治疗的反应的可能性^[23]。美国神经病学和儿童神经病学学会发布的指南中也表示当经过 ACTH 治疗后复发的患儿,再次使用 ACTH 进行治疗仍可能是有效的^[2]。

2 二线药物

与以上 3 种药物相比,其他抗癫痫药物到目前为止仍缺乏充足的证据支持其治疗的有效性^[2-5],但是当一线药物因客观原因无法使用时,这些药物对于患者来说将会是一种可能有效的治疗办法。

2.1 托吡酯 在实际临床工作中托吡酯被广泛应用于治疗包括 IS 在内的各种癫痫,同时它也被应用于预防 IS 的复发。在无法获得氨己烯酸的情况下托吡酯更是常被作为一线药物使用,其治疗有效率为 10%~48%^[5,24],但关于托吡酯的治疗 IS 的研究大多数为回顾性研究,且常联合其他抗癫痫药物治疗。Fallah 等^[25]通过一项单盲随机的临床试验对比硝西洋与托吡酯单药治疗 IS 的有效性以及安全性,研究结果显示,经过 6 个月托吡酯的治疗,有效率为 80%,而硝西洋的有效率仅为 44%,托吡酯治疗 IS 效果明显优于硝西洋。但美国一项关于 31 例患者使用托吡酯治疗 IS 的研究中,只有 3 例(9.7%)患者达到临床缓解,且在随访中均出现复发^[26]。另一项国内的研究通过回顾性分析 40 例 IS 患者,仅有 10 例患者在经过托吡酯单药治疗后无痉挛发作,有效率为 25%^[27]。关于托吡酯预防 IS 的复发,美国进行了一项多中心非随机化的一项研究中发现,并无足够证据支持其可以预防 IS 复发的有效性^[28]。所以关于本药治疗 IS 以及预防 IS 复发的有效性仍有待于进一步的大样本随机对照临床试验的证实。

2.2 维生素 B₆ 在日本维生素 B₆ 常作为儿科神经科医生治疗 IS 的首选或者次选药物^[9]。Pietz 等^[29]对 17 例 IS 患者使用了大剂量($300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的维生素 B₆ 口服作为其初始治疗药物,其中 5 例患者治疗有效且在随访中均无复发。而我国北京大学第一医院报道了其 10 例维生素 B₆ 反应性的 IS 患者,这些患者在接受治疗后痉挛发作均得到有效控制,其中一半的患者智力发育正常,且相较于其他 IS 治疗药物,维生素 B₆ 的药物不良反应较少^[30]。也有研究者将维生素 B₆ 与其他药物联用治疗 IS 的研究,但效果并不理想。Kunnanayaka 等^[31]在一项随机对照试验中发现,与单独使用泼尼松龙治疗 IS 相比,并未发现维生素 B₆ 与口服泼尼松龙的联用是更优秀的治疗方案。近期有研究者通过对比维生素 B₆ 或托吡酯治疗有效的 IS 患者发现,两组患者的临床特征和病程相似,提示这两种药物的治疗机制可能存在某种相似性^[32]。

2.3 其他药物 在国内一项随机对照试验中,托吡酯联合丙戊酸治疗 IS 控制痉挛发作的总有效率为 84.21%,左乙拉西坦联合丙戊酸为 78.95%,两种方案治疗效果无统计学差异,但左乙拉西坦对患者智力发育更有利^[33]。关于唑尼沙胺作为初始药物治疗的 IS 有效性,日本的研究者进行了一项多中

心参与的开放性的前瞻性试验,给予 11 例新诊断的 IS 患者唑尼沙胺($3 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)进行治疗,其中 4 例患者达到无痉挛发作,而在治疗结束后的长达 20 个月的随访中 2 例患者出现复发^[34]。与托吡酯类似唑尼沙胺虽适用于多种类型的癫痫治疗,但尚无足够的证据显示其对预防 IS 复发有效^[28]。还有日本研究者通过对 70 例经过静脉注射免疫球蛋白治疗的 IS 患者评估发现,其中有 13 例(18.6%)患者停止发作,仅有 2 例患者在治疗中出现不良反应,鉴于其治疗有效率并不高,所以该研究者建议可将其用于有耐药性、严重脑萎缩及免疫功能低下的 IS 患者^[35]。Samueli 等^[36]在一项前瞻性开放标签观察研究中对目前标准治疗无效的 TSC 伴发 IS 的患儿家用依维莫司进行治疗,4 例患者中 3 例治疗有效,且发育得到了改善。虽然还有一些研究表示氟桂利嗪、雷帕霉素等药物对治疗 IS 也是有效的,但目前尚缺乏足够的临床数据支持。

3 其他治疗方法

3.1 生酮饮食 生酮饮食是一种通过高脂、低糖、足蛋白的特殊饮食结构促进人体自身产生酮体以达到抗癫痫效果的一种治疗方法。胡春辉等^[37]对 25 例经抗癫痫治疗失败的 IS 患者进行生酮饮食治疗,其中 7 例(28%)的患者达到无临床发作,且均在治疗 1 个月内显效。吴革菲等^[38]通过对采用生酮饮食治疗的 98 例 IS 患者进行回顾性病例对照研究分析发现,生酮饮食治疗新诊断 IS 患者的治疗有效率为 41.7%,优于抗癫痫药物失败后接受生酮饮食治疗 IS 的患者,但部分药物治疗失败的 IS 患儿经生酮饮食治疗后仍可无发作。意大利研究者 Prezioso 等^[39]通过对涉及 341 例生酮饮食治疗的 IS 患者的 13 项研究进行系统评价发现,其痉挛减少 > 50% 的中位数为 64.7%,中位无痉挛率为 34.61%,这一研究支持了生酮饮食对 IS 治疗是有效的。国外还有研究者进行了一项评估生酮饮食与 ACTH 相比的疗效和耐受性的前瞻性研究,32 例 IS 患者被随机分配,生酮饮食组 9 例(9/16)无癫痫发作,6 个月后有 3 例癫痫复发,7 例无效;ACTH 治疗组的 10 例(10/16)患者无癫痫发作,3 例复发,6 例无效。但 ACTH 治疗的 14 例儿童表现出严重的副作用,在该研究中生酮饮食和 ACTH 两种治疗方法之间没有观察到治疗有效率有显著差异,但生酮饮食组的依从性更好,没有观察到严重的副作用。以上研究均提示生酮饮食是一种有潜力的治疗 IS 的方法^[40]。

3.2 手术治疗 关于手术治疗 IS 的临床研究较少,大部分为个案报道。Yum 等^[41]报道 5 例有明确局灶性致痫灶的 IS 患者的外科治疗,其中 2 例患者接受功能性大脑半球切除术,其余 3 例患者接受病灶切除术或颞叶切除术,随访 6~9 年后,5 例患者中有 4 例在术后的随访中无癫痫发作,2 例低级别星形细胞瘤和皮质发育不良患者分别表现出较好的发育结局,该研究提示单侧或局灶性的先天性或早期获得性的皮质病变导致的 IS,手术可能是其治疗的极佳选择。

综上所述,在 IS 的治疗当中,ACTH、氨己烯酸以及糖皮质激素均可做为一线治疗药物。但对于 TSC 伴发 IS 的患者氨己烯酸应作为其首选用药。ACTH 应使用较低剂量,以降低其

不良反应的发生率。而糖皮质激素则应选用较高剂量,以提高其治疗有效率。使用氨己烯酸应尽量避免高剂量、长疗程的使用,以防止不可逆的视网膜损伤的出现。在一线药物无法使用或治疗失败的情况下,可选用适当的传统抗癫痫药,如托吡酯、左乙拉西坦、丙戊酸,以及生酮饮食进行治疗。维生素 B₆ 是一个比较特殊的药物,它治疗总有效率不高,但是对于部分患儿来说是最有效的,同时也是所有治疗方案中预后较好、不良反应较少的一种方法,所以对于新诊断的 IS 患儿可以在早期进行试验性治疗。对于有明确病灶的 IS 在以上治疗均无法有效控制时需及早进行手术评估,必要时予以手术治疗。同时越来越多的新药及新的方法不断出现,但其治疗有效性仍需进一步的数据支撑。临床医师需要注意的是在进行治疗的同时应将患儿远期的预后及生活质量放在首位,而不是盲目追求无发作。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American academy of neurology and the child neurology society [J]. *Neurology*, 2004, 62(10):1668-1681.
- [5] Nelson GR. Management of infantile spasms [J]. *Transl Pediatr*, 2015, 4(4):260-270.
- [6] 崔晨, 王爽, 常杏芝, 等. 不同剂量促肾上腺皮质激素对婴儿痉挛症疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(4):280-285.
- [7] Iacobaş DA, Chachua T, Iacobaş S, et al. ACTH and PMX53 recover synaptic transcriptome alterations in a rat model of infantile spasms [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5722.
- [8] Hayashi Y, Yoshinaga H, Akiyama T, et al. Predictive factors for relapse of epileptic spasms after adrenocorticotropic hormone therapy in West syndrome [J]. *Brain Dev*, 2016, 38(1):32-39.
- [9] Hamano SI, Nagai T, Matsuura R, et al. Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan [J]. *Brain Dev*, 2018, 40(8):685-692.
- [10] Jones K, Go C, Boyd J, et al. Vigabatrin as first-line treatment for infantile spasms not related to tuberous sclerosis complex [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(2):141-145.
- [11] Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The united kingdom infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosac-

- tide at 14 days; a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1773 - 1778.
- [12] Djuric M, Kravljanc R, Tadic B, et al. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(12): 1918 - 1925.
- [13] 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.
- [14] Westall CA, Wright T, Cortese F, et al. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: an observational cohort study [J]. *Neurology*, 2014, 83(24): 2262 - 2268.
- [15] Jain P, Alwadi R, Kumar V. Reversible MRI changes in an infant with epileptic spasms on low dose vigabatrin [J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(9): 1049 - 1050.
- [16] Hussain SA, Tsao J, Li ML, 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] Hussain SA, Schmid E, Peters JM, et al. High vigabatrin dosage is associated with lower risk of infantile spasms relapse among children with tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 148: 1 - 7.
- [18] Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, et al. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(8): 1378 - 1384.
- [19] Yeh HR, Kim MJ, Ko TS, et al. Short-term outcome of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with infantile spasms [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 71: 50 - 55.
- [20] Gonzalez-Giraldo E, Stafstrom CE, Stanfield AC, et al. Treating infantile spasms with high-dose oral corticosteroids: a retrospective review of 87 children [J]. *Pediatr Neurol*, 2018, 87: 30 - 35.
- [21] 孟慧琴, 褚新建. 大剂量甲泼尼龙冲击治疗婴儿痉挛症的疗效及安全性 [J]. *儿科药学杂志*, 2018, 24(4): 23 - 25.
- [22] 陈辉, 钟建民, 易招师, 等. 泼尼松治疗婴儿痉挛症的免疫机制研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(10): 1044 - 1050.
- [23] Knupp KG, Leister E, Coryell J, et al. Response to second treatment after initial failed treatment in a multicenter prospective infantile spasms cohort [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(11): 1834 - 1842.
- [24] Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(4): 279 - 290.
- [25] Fallah R, Salor F, Akhavan Karbasi S, et al. Randomised clinical efficacy trial of topiramate and nitrazepam in treatment of infantile spasms [J]. *Iran J Child Neurol*, 2014, 8(1): 12 - 19.
- [26] Weber A, Cole JW, Mytinger JR. Infantile spasms respond poorly to topiramate [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(2): 130 - 134.
- [27] Zhu XB, Chen O, Zhang DQ, et al. A prospective study on the treatment of infantile spasms with first-line topiramate followed by low-dose ACTH [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 93(2/3): 149 - 154.
- [28] Rajaraman RR, Lay J, Alayari A, et al. Prevention of infantile spasms relapse: zonisamide and topiramate provide no benefit [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1280 - 1287.
- [29] Pietz J, Benninger C, Schäfer H, et al. Treatment of infantile spasms with high - dosage vitamin B6 [J]. *Epilepsia*, 1993, 34(4): 757 - 763.
- [30] 薛姣, 杨志仙, 吴晔, 等. 维生素 B6 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.
- [31] Kunnanyaka V, Jain P, Sharma S, et al. Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: a pilot, randomized controlled trial [J]. *Neurol India*, 2018, 66(2): 385 - 390.
- [32] 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.
- [33] 盛志强, 满宜刚, 袁嫣然. 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, 638.
- [34] Suzuki Y, Nagai T, Ono J, et al. Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms [J]. *Epilepsia*, 1997, 38(9): 1035 - 1038.
- [35] Matsuura R, Hamano S, Hirata Y, et al. Intravenous immunoglobulin therapy is rarely effective as the initial treatment in West syndrome: a retrospective study of 70 patients [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368: 140 - 144.
- [36] Samuelli S, Dressler A, Gröppel G, et al. Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: first results from a single-center prospective observational study [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(9): e142 - e146.
- [37] 胡春辉, 王华. 生酮饮食治疗婴儿痉挛 25 例临床分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(7): 532 - 534.
- [38] 吴革菲, 胡家胜, 吴舒华, 等. 生酮饮食治疗婴儿痉挛症的疗效和保留率 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(10): 780 - 783.
- [39] Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, et al. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: a systematic review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(1): 4 - 11.
- [40] Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. OP52-2694: the ketogenic diet versus ACTH in the treatment of infantile spasms: a prospective randomised study [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19: S17.
- [41] Yum MS, Ko TS, Lee JK, et al. Surgical treatment for localization-related infantile spasms: excellent long-term outcomes [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(3): 213 - 217.

收稿日期: 2019 - 05 - 25 修回日期: 2019 - 06 - 22 编辑: 王国品