

# 硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症 开放性临床研究

鞠俊 黄静 李慧 庞领玉 史泽宁 张君嗣 苏小俊 陈小桥 邹丽萍

**【摘要】** **研究背景** 婴儿痉挛症是一种以痉挛发作、脑电图高度失律和精神运动发育迟滞为特征的难治性癫痫,抗癫痫药物治疗效果欠佳。促肾上腺皮质激素作为一线治疗药物存在感染和高血压等不良反应,本研究旨在通过开放性临床试验评价硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的疗效和耐受性。**方法** 共计 55 例婴儿痉挛症患者接受统一标准的硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗,比较治疗前后痉挛发作频率和脑电图改变,治疗过程中通过监测患儿生命体征、实验室指标和药物不良事件评价药物耐受性。**结果** 治疗 2 周后痉挛发作控制有效率为 78.18% (43/55)、脑电图改善率为 55.77% (29/52),其中无发作 25 例 (45.45%)、脑电图恢复正常 6 例 (11.54%)。不同发病年龄[ $\leq 4$  个月和  $> 4$  个月 ( $\chi^2 = 0.595, P = 0.441$ )]、病程[ $\leq 2$  个月和  $> 2$  个月 (Fisher 确切概率法:  $P = 0.735$ )]和病因学[特发性或隐源性和症状性婴儿痉挛症 (Fisher 确切概率法:  $P = 1.000$ )]对痉挛发作控制有效率,以及不同发病年龄 ( $\chi^2 = 1.325, P = 0.250$ )、病程 ( $\chi^2 = 2.668, P = 0.102$ ) 和病因学 ( $\chi^2 = 2.215, P = 0.145$ ) 对脑电图改善率之差异均无统计学意义;治疗期间无一例患儿发生高血压等不良事件。29 例患儿经长期随访 (治疗后 1、3 和 12 个月) 无痉挛发作患儿比例基本维持不变 ( $\chi^2 = 0.945, P = 0.815$ )。**结论** 硫酸镁联合促肾上腺皮质激素方案治疗婴儿痉挛症疗效肯定且耐受性良好。

**【关键词】** 痉挛, 婴儿; 硫酸镁; 促肾上腺皮质激素; 脑电描记术

## An open-label clinical study on the efficacy and tolerability of magnesium sulfate combined with adrenocorticotrophic hormone treatment on infantile spasm

JU Jun<sup>1</sup>, HUANG Jing<sup>1</sup>, LI Hui<sup>1</sup>, PANG Ling-yu<sup>1</sup>, SHI Ze-ning<sup>1</sup>, ZHANG Jun-si<sup>1</sup>, SU Xiao-jun<sup>1</sup>, CHEN Xiao-qiao<sup>1</sup>, ZOU Li-ping<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

<sup>2</sup>Center of Epilepsy, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China

Corresponding author: ZOU Li-ping (Email: zouliping21@hotmail.com)

**【Abstract】** **Background** Infantile spasm (IS) is characterized by spasm seizure, hypsarrhythmia in EEG, and psychomotor retardation. It is refractory to conventional antiepileptic drugs (AEDs). As firstline therapy for IS, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) has side effects, such as infection and hypertension. This study aims to evaluate the efficacy and tolerability of magnesium sulfate combined with ACTH treatment by open-label clinical trial. **Methods** An open-label clinical study was designed. According to inclusion and exclusion criteria, objects were inpatients with IS. A total of 55 patients with IS were enrolled. After clinical data collection, standard magnesium sulfate combined with ACTH was given to the patients for 2 weeks. Efficacy and safety were assessed regularly. The evaluation parameters of efficacy

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.11.009

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(项目编号:2012CB517903);国家自然科学基金国际合作与交流项目(项目编号:81211140048);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30770747);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81071036);北京市自然科学基金重点资助项目(项目编号:7081002);首都医学发展科研基金资助项目(项目编号:2003-2037);卫生公益性行业科研专项项目(项目编号:200802074);中国博士后科学基金资助项目(项目编号:201150M1529)

作者单位:100853 北京,解放军总医院儿童医学中心[鞠俊,黄静(现在苏州大学附属儿童医院神经内科,邮政编码:215003),李慧,庞领玉,史泽宁,张君嗣,苏小俊,陈小桥,邹丽萍];100069 北京脑重大疾病研究院癫痫研究所(邹丽萍)

通讯作者:邹丽萍(Email:zouliping21@hotmail.com)

included change of spasm seizure frequency and EEG after treatment. During administration process, vital signs were monitored, laboratory items were tested regularly, and adverse events were daily recorded by guardian. **Results** After treatment of magnesium sulfate combined with ACTH for 2 weeks, seizure control efficiency was 78.18% (43/55), and the improvement rate of EEG was 55.77% (29/52), wherein 25 patients (45.45%) acquired seizure free, 6 patients (11.54%) presented normal in EEG examination. There were no statistical differences of the effect of different onset ages ( $\leq 4$  months,  $> 4$  months) on seizure control efficiency rate ( $\chi^2 = 0.595$ ,  $P = 0.441$ ) and EEG improvement rate ( $\chi^2 = 1.325$ ,  $P = 0.250$ ), the effect of different courses of disease ( $\leq 2$  months,  $> 2$  months) on seizure control efficiency rate (Fisher's exact test:  $P = 0.735$ ) and EEG improvement rate ( $\chi^2 = 2.668$ ,  $P = 0.102$ ), and the effect of different etiologies (idiopathic or cryptogenic IS, symptomatic IS) on seizure control efficiency rate (Fisher's exact test:  $P = 1.000$ ) and EEG improvement rate ( $\chi^2 = 2.215$ ,  $P = 0.145$ ). No adverse events, such as hypertension, occurred. After long-term (1 month, 3 months and 12 months) follow-up for 29 patients, seizure free rate remained roughly unchanged ( $\chi^2 = 0.945$ ,  $P = 0.815$ ). **Conclusions** For patients with IS, magnesium sulfate combined with ACTH treatment is effective and well tolerated.

**【Key words】** Spasms, infantile; Magnesium sulfate; Adrenocorticotrophic hormone; Electroencephalography

This study was supported by Major State Basic Research Development Program of China (973 Program, No. 2012CB517903), International Cooperation and Communication Program in National Natural Science Foundation of China (No. 81211140048), National Natural Science Foundation of China (No. 30770747, 81071036), Key Program of Natural Science Foundation of Beijing (No. 7081002), Capital Medical Development Foundation of Beijing (No. 2003-2037), Hygiene Industry-Specific Research Project of China (No. 200802074) and China Post Doctoral Science Foundation Grant (No. 201150M1529).

婴儿痉挛症 (IS) 又称 West 综合征 (WS), 是一种年龄依赖性癫痫综合征, 属难治性癫痫。传统和新型抗癫痫药物 (AEDs) 对其治疗效果欠佳, 生酮饮食仅对极少部分患儿有效, 目前认为促肾上腺皮质激素 (ACTH) 为一线治疗药物, 但治疗过程中诱发的高血压或感染等不良反应, 尤其是高血压使其临床应用受到明显限制<sup>[1-2]</sup>。在一项促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的临床研究中, 共计纳入 162 例患儿, 17 例行动脉血压监测, 11 例发生高血压, 其中 1 例存在高血压性眼底病变; 2 例死亡, 原因为脑室新鲜出血 (1 例)、蛛网膜下隙新鲜出血和间质性肺炎 (1 例), 推测均为高血压所致<sup>[3]</sup>。高血压等不良反应的发生是影响促肾上腺皮质激素治疗效果和患儿预后的主要因素, 并可能影响继续治疗和对病情的控制, 使婴儿痉挛症的及时治疗受到限制。我们课题组在既往研究中尝试以镁剂 ( $Mg^{2+}$ ) 作为促肾上腺皮质激素之辅助治疗药物, 并于 2006 年在国际标准随机对照临床试验注册库 (ISRCTN) 注册了硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的随机对照临床试验 (ISRCTN78654111)。结果显示: 与促肾上腺皮质激素单药治疗组相比, 硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗组治疗第 4、8、12 和 24 周时未发作患儿比例显著增加, 个人社交能力和神经发育程度明显改善, 而且耐受性良好<sup>[4]</sup>。在既往研究基

础上, 我们进一步开展硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的开放性临床试验, 以评价联合治疗的有效性和耐受性。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 研究对象为 2008 年 1 月-2012 年 10 月解放军总医院儿童医学中心明确诊断的婴儿痉挛症患儿, 根据 2004 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 癫痫诊断标准<sup>[5]</sup>并符合以下条件: (1) 婴儿期出现典型临床表现为突然而短暂性同步颈、躯干、四肢屈曲或伸直等痉挛运动, 成串出现, 可不对称。(2) 脑电图特征性改变为高度失律。(3) 伴或不伴精神运动发育迟滞, 痉挛发作为特异性、症状性或隐性。(4) 所有入组患儿均由家长或监护人签署知情同意书。

2. 排除标准 (1) 急性病如败血症、肺炎、水痘、泌尿系统感染、高血压或电解质紊乱患儿。(2) 曾经接受促肾上腺皮质激素、泼尼松、氢化可的松或硫酸镁溶液治疗患儿。(3) 因各种原因导致硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗不足 2 周患儿。

### 二、观察方法

1. 病史采集 治疗前收集研究对象的一般情况, 临床特征, 详细询问病史 (包括发作情况如症状

与体征、频率、持续时间,治疗情况,可能病因,围生期情况,个人史、家族史、既往史等),进行全面体格检查(包括神经系统检查),完成相关辅助检查[包括头部 MRI、血液和尿液气相色谱-质谱分析、脑电图、胸部 X 线、肝肾功能试验、血清电解质、血氨和血清乳酸、血尿便常规、结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验、弓形虫+风疹病毒+巨细胞病毒+单纯疱疹病毒(TORCH)试验]等,以对婴儿痉挛症患者进行病因学诊断。制定记录表格,治疗过程中在医师监督指导下,由陪护人每日对患儿发作情况(包括发作时间、发作形式、发作频率等)进行详细记录。治疗结束后通过视频脑电图评价短期预后,电话回访或门诊随访以了解患儿长期发作控制、发作形式、智力和运动发育等情况。

2. 治疗方案 (1)药物来源:促肾上腺皮质激素(25 U/支)为上海第一生化药业有限公司产品。25%硫酸镁(10 ml/支)由天津金耀氨基酸有限公司提供。10%葡萄糖溶液(100 ml)购自石家庄第四制药厂。(2)服药方法:促肾上腺皮质激素 25 U/d 加入 10%葡萄糖溶液(100 ml)中静脉滴注(15 ml/h),25%硫酸镁 1 ml/(kg·d)加入 10%葡萄糖溶液稀释成 1%硫酸镁溶液静脉滴注(>4 h)。所有患儿均于每日上午 8:00~10:00 同时开放 2 根静脉通道微量注射泵输注两种药物,连续治疗 2 周,所有治疗程序均住院完成,并通过心电监护仪密切监测患儿呼吸、心率、血压变化,每小时观察皮肤、外周循环和体温变化,每周行肝肾功能试验、血清电解质、血清乳酸和血尿便常规检查以监测药物不良反应。对于原因不明的婴儿痉挛症患者,在行促肾上腺皮质激素和硫酸镁治疗前常规服用维生素 B<sub>6</sub> 100 mg/d(×3 d),治疗有效者剔除。试验开始后不调整抗癫痫药物种类和剂量,原已服用的抗癫痫药物仍维持原剂量和剂型。

### 三、结果评价

本组患儿均于治疗 1 个疗程时分别观察服药后第 1、3 和 12 个月疗效。

1. 痉挛发作 (1)形式判定:成串发作连续数次至数十次,每日可成串发作数次,伴喉咙发声、面色苍白、大哭等,于入睡或睡醒时发作。发作形式表现为屈肌型、混合型或不典型发作。①屈肌型,多呈点头、抱团样发作,为突然发作的点头、四肢和躯干屈曲,可不伴双下肢屈曲。②混合型,表现为头部后仰伴四肢屈曲,或点头伴角弓反张。③不典

型发作,表现为双眼凝视,四肢肌阵挛发作或单侧肢体强直发作。(2)发作频率:基线水平的痉挛发作频率由患儿父母或监护人完成评价。治疗后痉挛发作频率可以分为无发作(发作停止时间>7 d)、发作减少(较基线水平减少 50%~99%)、无变化(减少<50%)或增加。治疗有效定义为痉挛发作频率较基线水平减少 $\geq 50\%$ ,即无发作和发作减少。

2. 脑电图检查 采用 2 小时视频脑电图监测(VEEG),脑电活动判定标准参考刘晓燕<sup>[6]</sup>主编的《临床脑电图学》。(1)高度失律:表现为持续弥漫性不规则中高波幅混合慢波中夹杂大量杂乱多灶性棘波和尖波,双侧不同步、不对称。高度失律可在清醒期和睡眠期持续存在,但痉挛发作常可打断高度失律。(2)变异型高度失律:①不对称性高度失律,表现为一侧波率更慢、一侧波幅更低或一侧棘波更频繁,双侧差异>50%。②具有局灶性异常的高度失律,除典型高度失律外,尚可见持续局灶性棘波和尖波。③高度失律背景上出现广泛性、局灶性或一侧性电压衰减,持续 2~10 s。④高度失律中棘波、尖波发放相对较少。⑤高度失律半球间放电同步性增加。

3. 治疗后脑电图改变 药物治疗后脑电图转归可以分为恢复(正常脑电波或界限性脑电活动)、好转(未见高度失律并呈多灶性棘波等)或无改善(高度失律或变异型高度失律)。脑电图恢复和好转均判定为脑电图改善。

4. 药物耐受性评价 采用多参数监测仪监测患儿生命体征,每小时观察皮肤改变、外周循环和体温变化,每周进行肝肾功能试验、血清电解质、血清乳酸和血尿便常规检查,早期发现不良反应。由患儿父母或监护人每日评价患儿对药物的耐受性。

### 四、统计分析方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法行正态性检验,呈非正态性分布的数据以中位数和四分位数间距[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示。计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验或 Fisher 确切概率法。以 P $\leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、社会人口学和临床特征

本研究共纳入 55 例符合纳入与排除标准的婴儿痉挛症患者,男性 38 例,女性 17 例;就诊年龄为

**表 1** 55 例婴儿痉挛症患者社会人口学和临床特征

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of 55 patients with infantile spasm

Item	IS (N = 55)
Sex case (%)	
Male	38 (69.09)
Female	17 (30.91)
Onset age [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), month]	5.60 ( 3.20, 8.30)
≤ 4 months case (%)	20 (36.36)
> 4 months case (%)	35 (63.64)
Course [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), month]	5.00 ( 2.40, 8.00)
≤ 2 months case (%)	17 (30.91)
> 2 months case (%)	38 (69.09)
Seizure pattern case (%)	
Flexor type	46 (83.64)
Seizure frequency [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), times/d]	48.00 (20.00, 98.00)
Etiology case (%)	
Suspected idiopathic or cryptogenic causes	16 (29.09)
Suspected symptomatic causes	39 (70.91)

IS, infantile spasm, 婴儿痉挛症

**表 2** 不同发病年龄组患儿硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗短期疗效的比较 例(%)

**Table 2.** Comparison of short-term effects of magnesium sulfate combined with ACTH between groups with different onset ages case (%)

Onset age (month)	Seizure		EEG	
	N	Reduction ≥ 50% (effective)	N	Improved
≤ 4	20	14 (70.00)	18	12 (12/18)
> 4	35	29 (82.86)	34	17 (50.00)
χ <sup>2</sup> value	0.595		1.325	
P value	0.441		0.250	

**表 3** 不同病程组患儿硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗短期疗效的比较 例(%)

**Table 3.** Comparison of short-term effects of magnesium sulfate combined with ACTH between groups with different courses case (%)

Course (month)	Seizure		EEG	
	N	Reduction ≥ 50% (effective)	N	Improved
≤ 2	17	14 (14/17)	20	14 (70.00)
> 2	38	29 (76.32)	32	15 (46.88)
χ <sup>2</sup> value	—		2.668	
P value	0.735		0.102	

—, Fisher's exact test

1.50 ~ 33 个月, 中位年龄 10 个月; 发病年龄为 0 ~ 17 个月、中位年龄 5.60 个月, 发病年龄 ≤ 4 个月者 20 例(36.36%), > 4 个月者 35 例(63.64%), 其中 < 12 个月者占 88.57%(31/35); 病程为 0 ~ 25 个月、中位病程 5 个月, 其中病程 ≤ 2 个月者 17 例(30.91%)、> 2 个月者 38 例(69.09%)。本组患儿发作形式以屈肌型为主, 约占 83.64%(46/55); 发作频率为 5 ~ 300 次/d, 中位发作频率 48 次/d(表 1)。

### 二、病因学诊断

本组 55 例婴儿痉挛症患者中特发性或隐源性 16 例占 29.09%、症状性 39 例占 70.91%, 后者又分为产前因素、产时因素和产后因素。其中, 产前因素中 2 例诊断为结节性硬化症(TSC)、13 例诊断为先天性脑发育畸形、2 例为宫内感染、9 例早产、1 例过期产、1 例为巨大儿、2 例存在遗传代谢异常; 产时因素中 8 例诊断为缺氧缺血性脑病、8 例窒息、4 例颅内出血; 产后因素中 1 例为新生儿低血糖、1 例为外伤、1 例诊断为胆红素脑病。

### 三、短期疗效评价

1. 痉挛发作改善情况 本组患儿经硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗 2 周后发作控制有效率约

78.18%(43/55), 其中无发作 25 例(45.45%)、发作减少 18 例(32.73%)。(1) 根据发病年龄(≤ 4 个月和 > 4 个月)分层: ≤ 4 个月患儿治疗后痉挛发作控制有效率为 70%(14/20)、> 4 个月为 82.86%(29/35), 组间差异无统计学意义( $P = 0.441$ , 表 2)。(2) 根据病程(≤ 2 个月和 > 2 个月)分层: ≤ 2 个月患儿治疗后痉挛发作控制有效率为 14/17、> 2 个月为 76.32%(29/38), 组间差异亦无统计学意义(Fisher 确切概率法:  $P = 0.735$ , 表 3)。(3) 根据不同病因学分层: 特发性或隐源性婴儿痉挛症患者治疗后痉挛发作控制有效率为 13/16、症状性婴儿痉挛症为 76.92%(30/39), 差异亦无统计学意义(Fisher 确切概率法:  $P = 1.000$ )。

2. 脑电图改善情况 本组患儿治疗后脑电图改善率约为 55.77%(29/52), 其中 6 例脑电图恢复正常、23 例脑电图高度失律消失; 有 3 例患儿治疗后未复查脑电图。(1) 根据发病年龄分层: ≤ 4 个月患儿治疗后脑电图改善率为 12/18、> 4 个月为 50%(17/34), 组间差异无统计学意义( $P = 0.250$ , 表 2)。(2) 根据病程分层: ≤ 2 个月患儿治疗后脑电图改善率为 70%(14/20)、> 2 个月为 46.88%(15/32), 组间差异



亦无统计学意义( $P=0.102$ ,表3)。(3)根据病因学分层:特发性或隐源性婴儿痉挛症患儿脑电图改善率为6/15,症状性患儿为62.16%(23/37),差异亦无统计学意义( $\chi^2=2.215$ , $P=0.145$ )。

#### 四、长期疗效评价

本组55例患儿中29例接受长期随访,分别于硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗后1、3和12个月评价患儿痉挛发作频率,无发作患儿分别为14例(48.28%)、11例(37.93%)和12例(41.38%),治疗后长期无痉挛发作控制率与短期无痉挛发作控制率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.945$ , $P=0.815$ )。

#### 五、药物耐受性评价

本组55例患儿均完成2周的硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗疗程,实验室检查未发现肝肾功能、血尿便常规和血清电解质异常病例,且无一例出现高血压等不良事件。

### 讨 论

婴儿痉挛症是婴儿时期的一种恶性癫痫性脑病,其主要发作特点为成簇出现的体轴性屈曲或伸展性痉挛发作和脑电图呈高度失律,其中70%~90%患者伴有不同程度精神运动发育迟滞。自1958年首次采用促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症以来,虽然药物剂量和疗程尚存分歧<sup>[7]</sup>,治疗过程中有严重危及患儿生命的不良反应的可能<sup>[3]</sup>,但迄今为止,促肾上腺皮质激素始终以较高的痉挛发作缓解率和脑电图高峰失律改善率而成为国内外公认的治疗婴儿痉挛症的一线药物<sup>[8]</sup>。我们课题组有关婴儿痉挛症发病机制的动物实验结果显示,镁离子除有降血压作用外,还具有维持稳定的神经传导功能之功效,故能够减少癫痫发作、保护神经元;因此我们提出镁剂联合促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的方案。本研究为一项硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的开放性临床试验,结果显示:联合治疗2周对痉挛发作控制有效率达78.18%(43/55),与我们之前报告的随机对照临床试验结果相一致<sup>[4]</sup>,即硫酸镁联合促肾上腺皮质激素其痉挛发作缓解率更高。以往的随机对照临床试验结果显示,促肾上腺皮质激素对婴儿痉挛症的临床发作有效率约为50%,而硫酸镁联合促肾上腺皮质激素之有效率显著高于促肾上腺皮质激素单药治疗,而且发病年龄、病程对痉挛发作控制有效率和脑电图改善率均无明显影响,无痉挛发作的长期

疗效维持稳定<sup>[9-11]</sup>。

促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的可能机制主要是<sup>[2,7]</sup>:短负反馈抑制或通过刺激皮质激素长负反馈抑制促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)过度合成和释放,以抑制痉挛发作;通过影响5-羟色胺(5-HT)代谢途径,抑制N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体活性,以减少神经元损伤、控制痉挛发作;通过促进肾上腺皮质激素的释放而促进孕酮、雄激素等皮质激素的释放,参与调控 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体、NMDA受体和细胞表面离子通道活性等功能,减少惊厥发作。

镁离子是重要的内源性脑保护剂,作用机制呈多条途径<sup>[12-14]</sup>:(1)镁离子作为NMDA受体非竞争性阻断剂,能够抑制其活性,避免神经元去极化,预防脑组织缺血,稳定细胞膜并维持 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,防止抽搐发作<sup>[14]</sup>。(2)硫酸镁竞争性抑制NMDA通道,阻止钙离子内流以及自由基和脂质过氧化物产生,发挥神经保护作用<sup>[12]</sup>。(3)镁离子是ATP代谢过程中酶和磷酸酶等多种酶系统的激活剂,补充镁离子可改善神经元损伤、保护脑组织。有研究证实,经外周途径注射硫酸镁可使大鼠脑组织镁离子水平显著升高,癫痫发作阈值提高,从而抑制中枢神经元的爆发性放电<sup>[15]</sup>。美国开展的研究显示,硫酸镁对胎儿具有神经保护作用,定期给妊娠期女性注射硫酸镁,可预防脑瘫的发生<sup>[16-17]</sup>。我们课题组前期开展的动物实验采用腹腔注射NMDA建立幼鼠婴儿痉挛症模型,并予镁离子治疗,结果表明:与对照组相比,镁离子治疗组幼鼠惊厥潜伏期明显延长、痉挛评分降低<sup>[18]</sup>,证实镁离子具有预防痉挛模型幼鼠痉挛发作之功效,对NMDA致病幼鼠具有明确的保护作用。我们下一步将进行硫酸镁是否具有阻止促肾上腺皮质激素相关性脑损害的研究。在本研究中,硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗组患儿无一例发生高血压不良事件,提示硫酸镁可以抑制促肾上腺皮质激素相关性高血压,其机制可能与舒张动脉内膜某型肌肉有关<sup>[19]</sup>,明确的药理学机制尚待进一步研究。尽管接受硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗后,大多数患儿痉挛发作得到有效控制,但仍有多数患儿精神运动发育迟滞持续存在,考虑与痉挛发作和原发疾病相关。

本研究对硫酸镁联合促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症患儿的临床特点、药物疗效和耐受性临床观察结果进行总结,证实两药联合治疗方案疗效

肯定且耐受性良好。

### 参 考 文 献

- [1] Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children. *Ann Pharmacother*, 2013, 47:744-754.
- [2] Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS Drugs*, 2014, 28:279-290.
- [3] Riikonen R, Donner M. ACTH therapy in infantile spasms: side effects. *Arch Dis Child*, 1980, 55:664-672.
- [4] Zou LP, Wang X, Dong CH, Chen CH, Zhao W, Zhao RY. Three-week combination treatment with ACTH<sup>+</sup> magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: a 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. *Clin Ther*, 2010, 32:692-700.
- [5] Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, 2006, 70 Suppl 1:5-10.
- [6] Liu XY. Clinical electroencephalography. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 383-392. [刘晓燕. 临床脑电图学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 383-392.]
- [7] Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the treatment of infantile spasms: a systematic review. *J Child Neurol*, 2012, 27:1284-1288.
- [8] Taghdiri MM, Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*, 2014, 8:1-5.
- [9] Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP. 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. *Lancet Neurol*, 2005, 4:712-717.
- [10] Lagae L, Verhelst H, Ceulemans B, De Meirleir L, Nassogne MC, De Borchgrave V, D'Hooghe M, Foulon M, Van Bogaert P. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. *Seizure*, 2010, 19: 159-164.
- [11] Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*, 1997, 38:1270-1274.
- [12] Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO<sub>4</sub>) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290:2669-2676.
- [13] Cao HY, Jiang YW, Liu ZW, Wu XR. Effect of recurrent epileptiform discharges induced by magnesium-free treatment on developing cortical neurons in vitro. *Brain Res Dev Brain Res*, 2003, 142:1-6.
- [14] Yuen AW, Sander JW. Can magnesium supplementation reduce seizures in people with epilepsy: a hypothesis. *Epilepsy Res*, 2012, 100(1/2):152-156.
- [15] Hallak M, Berman RF, Irtenskauf SM, Evans MI, Cotton DB. Peripheral magnesium sulfate enters the brain and increases the threshold for hippocampal seizures in rats. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 167:1605-1610.
- [16] Rouse DJ, Gibbins KJ. Magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. *Semin Perinatol*, 2013, 37:414-416.
- [17] Bickford CD, Magee LA, Mitton C, Kruse M, Synnes AR, Sawchuck D, Basso M, Senikas VM, von Dadelszen P; MAG-CP Working Group. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res*, 2013, 13:527-538.
- [18] Zhang WH, Zou LP, Zeng M, Wang HM, Ji M. Effect of maternal immunoglobulin G on N-methyl-D-aspartate-induced infantile spasms rat model and on adrenocorticotrophic hormone expression in brain. *Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2006, 21:426-427. [张炜华, 邹丽萍, 曾敏, 王红梅, 姬曼. 母体免疫球蛋白 G 对 N-甲基-D-天冬氨酸诱导婴儿痉挛大鼠模型的作用及其对脑内促肾上腺皮质激素表达的影响. 实用儿科临床杂志, 2006, 21:426-427.]
- [19] Euser AG, Bullinger L, Cipolla MJ. Magnesium sulphate treatment decreases blood - brain barrier permeability during acute hypertension in pregnant rats. *Exp Physiol*, 2008, 93:254-261.

(收稿日期:2014-10-29)

## The European Stroke Organization Conference 2015

Time: April 17-19, 2015

Venue: Glasgow, UK

Website: <http://w3.kenes-group.com/mailshot/congress/ESOC2015/ms0.html>

We are excited to invite you to European Stroke Organization (ESO)'s first independent conference of patients, clinicians, scientists, researchers and other healthcare professionals, promising to develop into Europe's highest quality scientific programme across a range of stroke specialties.

## Asia Oceanian International Skull Base Meeting

Time: January 6-11, 2015

Venue: Mumbai, India

Email: [aosbs2015@gmail.com](mailto:aosbs2015@gmail.com)

The meeting will be preceded by a live surgery symposium and cadaveric workshop. An additional pre-meeting activity will be a one and a half day Symposium on Neuro-oncology in collaboration with World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Neuro-oncology committee. There will be another half day symposium on "25-year of lateral mass plate and screw fixation technique for craniovertebral instability".