



· 前沿进展 ·

婴儿痉挛症的治疗研究进展

陈晓青, 董琰

【摘要】 婴儿痉挛症 (IS) 是一种特殊的年龄依赖性癫痫性脑病, 以短暂的对称的轴向肌肉 (颈部、躯干和/或四肢) 收缩为主要特征, 常成串发作。IS 可导致精神运动发育障碍, 且治疗前准备时间越长则预后越差, 因此其一经诊断则应尽快治疗。目前, IS 的治疗主要涉及一线治疗药物、二线治疗药物、新兴药物、生酮饮食及手术治疗等。本文主要综述了 IS 治疗方面的研究进展。

【关键词】 痉挛, 婴儿; 促肾上腺皮质激素; 氨己烯酸; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 742.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.003

陈晓青, 董琰. 婴儿痉挛症的治疗研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (4): 10-13. [www.syxnf.net]

CHEN X Q, DONG Y. Research progress on treatment of infantile spasms [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (4): 10-13.

Research Progress on Treatment of Infantile Spasms CHEN Xiaoqing, DONG Yan

Department of Pediatric Neurology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

Corresponding author: DONG Yan, E-mail: dongyan012000@126.com

【Abstract】 Infantile spasms (IS), a special age-dependent epilepsy encephalopathy, mainly characterized by transient symmetrical axial muscle (such as neck, torso and/or limbs) contractions, which usually performed as a series of seizures. IS may lead to psychomotor developmental disorder, as many studies showed that, the longer preparation time before treatment, the worse prognosis of IS, thus it should be treated as soon as possible after diagnosis of IS. Treatment of IS mainly involved first-line therapeutic drugs, second-line therapeutic drug, emerging drugs, ketogenic diet and surgery at present. This paper mainly reviewed the research progress on treatment of IS.

【Key words】 Spasms, infantile; Adrenocorticotrophic hormone; Vigabatrin; Therapy; Review

婴儿痉挛症 (infantile spasms, IS) 是一种特殊的年龄依赖性癫痫性脑病, 于 1841 年由 WEST 首次描述, 发病率为 (2~5) /10 000^[1-3]。IS 以短暂的对称的轴向肌肉 (颈部、躯干和/或四肢) 收缩为主要特征^[4], 具体表现为: 躯干突然伸展或屈曲, 躯干张力增强持续 1~2 s 或消失, 随后哭泣, 通常是成串发作, 发作年龄多在 1 岁以前, 4~7 个月是发作高峰月龄^[2]。由于 IS 发作期间脑电图表现为高度失节律, 因此 2010 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 将其归类为癫痫性痉挛, 而当存在癫痫性痉挛、发作期间脑电图高度失节律和精神运动发育迟缓时则称为 West 综合征。

据统计, 9%~35% 的 IS 患儿会出现自闭症谱系障碍特征, 而一般人群自闭症谱系障碍患病率仅为 1%^[2, 5]。研究表明, 治疗前准备时间越长则 IS 患儿预后越差, 因此其一经诊断则应尽快治疗^[6]。目前, IS 的治疗主要涉及一线治疗药物、二线治疗药物、新兴治疗药物、生酮饮食及手术治疗等。本文主要综述了 IS 治疗方面的研究进展。

1 一线治疗药物

目前, 只有促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、口服糖皮质激素、氨己烯酸这 3 种药物被推荐作为 IS 的一线治疗药物^[7]。

1.1 ACTH 与人工合成的 ACTH 相比, 天然的 ACTH $t_{1/2}$ 较短, 但价格较昂贵。ILAE、美国 IS 指南均推荐 ACTH 作为 IS 的首选治疗药物, 日本癫痫学会指南则强调 ACTH 是治疗 IS 的最为有效的药物^[8]。ACTH 可能通过抑制促肾上腺皮质激素释放激素 (一种可引起抽搐的内源性肽) 的释放而发挥作用, 但确切作用机制尚有待进一步研究证实。ACTH 的常用剂量为 $150 \text{ U} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 用法为肌肉注射, 一般在用药 2 周后逐渐减量, 总疗程不超过 28 d, 但其最佳应用剂量及疗程尚存在争议。ACTH 最常见的不良反应是高血压、免疫抑制、感染、电解质紊乱、易怒、脑萎缩、肥胖等。

近期研究表明, 采用 ACTH 作为一线治疗药物治疗唐氏综合征患儿 IS 后 2 周~3 个月痉挛消退率较高, 约为 81.3%^[9]。LI 等^[10]报道了 1 例 IS 患儿, 其在感染人类疱疹病毒 7 型后出现发热 4 d (最高体温达 40 °C), 热退后皮疹由颈部蔓延全身, 之后先后应用维生素 B₆、托吡酯、左乙拉西坦无法控制

063000 河北省唐山市, 华北理工大学附属唐山市妇幼保健院小儿神经内科

通信作者: 董琰, E-mail: dongyan012000@126.com

的痉挛症状却自发缓解,感染人类疱疹病毒7型后患儿血清免疫球蛋白G(IgG)水平明显升高、类似于免疫球蛋白治疗,研究者建议将ACTH作为IS患儿的一线治疗药物。

1.2 口服糖皮质激素 口服糖皮质激素代表药物主要包括泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松等,其常见不良反应也是高血压、免疫抑制、感染、电解质紊乱、易怒、脑萎缩、肥胖等。有研究表明,与口服泼尼松龙(40~60 mg/d)相比,肌肉注射ACTH(40~60 U/次、1次/2 d)治疗IS在脑电图或临床症状缓解方面并无明显的优势,而与肌肉注射ACTH相比,口服泼尼松龙在持续痉挛控制方面可使更多的IS患儿获得电临床缓解(癫痫的痉挛发作和脑电图高峰失节律均有缓解)^[11]。虽然口服糖皮质激素已于1958年开始应用,但其最佳用法、用量及疗程仍存在较大争议。近期,一项纳入87例IS患儿的研究表明,口服大剂量泼尼松龙(40~60 mg/d)与肌肉注射ACTH对IS的痉挛缓解率相似,研究者据此认为口服泼尼松龙是一种较经济、易获得的ACTH替代品^[1];但有研究者认为,口服高剂量的泼尼松龙治疗IS的效果并不如ACTH好^[12]。

1.3 氨基己烯酸 氨基己烯酸是一种 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)转氨酶抑制剂,早在20世纪90年代的欧洲,氨基己烯酸已作为IS的治疗药物之一^[13]。氨基己烯酸是伴有结节性硬化IS患儿的首选治疗药物^[7, 14-16],有研究表明其应答率达90%^[7],且大剂量氨基己烯酸可降低伴有结节性硬化IS患儿复发风险^[17-18]。通常情况下,氨基己烯酸起始剂量为 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大剂量为 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[18],但由于氨基己烯酸可导致视网膜毒性的永久性周边视野缺损及颅脑磁共振成像(MRI)异常,因此其应用受到一定限制:有研究表明,约1/4的IS患儿使用氨基己烯酸后发生视觉缺陷,且视觉缺陷的发生似乎与超过6个月的长期治疗有关^[13],但也有研究表明,婴儿时期相对短暂的氨基己烯酸暴露并不会明显增加IS患儿临床可见的视力丧失发生风险^[19];有研究表明,约1/3的暴露于氨基己烯酸的IS患儿颅脑MRI可见基底核区、丘脑、脑干、齿状核、小脑深部核团对称或不对称的T2加权像异常高信号^[14, 17, 20],但也有研究表明,无症状的氨基己烯酸相关的颅脑MRI异常发生风险与氨基己烯酸峰值剂量有关、与高累积的氨基己烯酸暴露无关,而有症状的氨基己烯酸相关的颅脑MRI异常与氨基己烯酸的峰值剂量无关,可通过避免特别高剂量(如峰值剂量 $>175 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)的氨基己烯酸而降低无症状的氨基己烯酸相关的颅脑MRI异常发生风险^[21]。目前,关于IS患儿采用氨基己烯酸治疗的风险较一致的观点包括:(1)有意义的视野丧失发生风险较低;(2)避免高剂量使用氨基己烯酸可降低颅脑MRI异常发生风险;(3)颅脑MRI异常发生风险是可逆的且通常情况下患儿无症状^[17]。

国际合作的IS研究(International Collaborative Infantile Spasms Study, ICISS)^[13]是目前已完成的最大的关于IS的临床研究,该研究对377例IS患儿进行随机分组,其中186例采用激素联合氨基己烯酸(采用ACTH联合氨基己烯酸治疗者52例,采用泼尼松龙联合氨基己烯酸治疗者134例)治疗的患儿中133例(占72%)在治疗第14~42天未出现痉挛,而191例仅采用激素(采用ACTH治疗者60例,采用泼尼松龙

治疗者131例)治疗的患儿中有108例(占57%)在治疗第14~42天出现痉挛,表明激素联合氨基己烯酸对IS的治疗效果优于单用激素治疗。此外,ICISS还通过18个月随访发现,早期的临床治疗反应与IS患儿发育改善及癫痫结局有关,进一步印证了较长的治疗准备时间与IS患儿较差的发育结果有关,证实快速诊断和有效治疗有利于改善IS患儿预后^[6]。一项队列研究结果显示,采用ACTH、泼尼松龙或氨基己烯酸治疗的IS患儿自开始治疗3个月无复发的临床缓解率是采用非一线治疗药物治疗者的5~10倍^[3],但激素治疗可能与IS患儿硬膜外脂肪瘤过度生长这一罕见并发症有关^[22]。

2 二线药物治疗

2.1 托吡酯 近期,一项关于托吡酯单药治疗反应的研究结果显示,IS患儿从开始采用托吡酯治疗至痉挛发作控制时间不到1个月,其中8例患儿痉挛发作在开始使用托吡酯治疗后1周内消失,而控制癫痫的平均托吡酯剂量为 $(3.54 \pm 1.80) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;托吡酯治疗有效的17例IS患儿中10例有症状,提示托吡酯不仅对隐性IS有效,而且对有症状的IS可能更有效^[4]。

2.2 维生素B₆ 首次应用大剂量维生素B₆治疗大田原综合征之后,维生素B₆被认为是治疗IS的一种新选择,而在日本,维生素B₆已被推荐作为IS的首选治疗药物。日本的一项研究将维生素B₆初始用量定为 $100\sim 200 \text{ mg/d}$ 或 $20\sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (治疗第1周效果不明显者维生素B₆剂量增加至 $300\sim 400 \text{ mg/d}$ 或 $40\sim 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),通过监测痉挛发作频率及IS患儿耐受性发现,维生素B₆能够迅速控制痉挛发作^[4];需要指出的是,我国研究证实约90.9%的患儿痉挛发作能在治疗1周内得到控制,而减少或停用维生素B₆可能导致痉挛复发,且即使在脑电图高度失节律消失后脑电图异常复发也更为常见,且维生素B₆剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时IS患儿痉挛发作即可完全控制,比英国或日本学者报道的维生素B₆控制IS患儿痉挛发作的剂量低得多。

2.3 氯巴占 有研究表明,虽然ACTH、泼尼松龙被推荐为IS的一线治疗药物,但仍有27%~62%的IS患儿经一线治疗药物无效^[23]。氯巴占是广泛用于癫痫长期治疗的苯二氮草类药物,对各类癫痫均有效,其最常见的不良反应是兴奋过度、镇静和睡眠障碍。近期一项将氯巴占作为IS的辅助治疗药物的研究结果显示,171例IS患儿中103例(占62.2%)痉挛发作频率降低 $\geq 50\%$,38例(占22.2%)完全应答,13例随访期间在完全不使用抗癫痫药物的情况下无痉挛发作,平均达到无痉挛状态的时间是8 d,研究者据此认为氯巴占是IS患儿一线治疗药物治疗失败后的潜在选择^[23]。

2.4 其他药物 (1)唑尼沙胺。唑尼沙胺是一种广谱抗癫痫药物,主要用于治疗局灶性和难治性IS,耐受性较好,目前尚未见IS患儿因唑尼沙胺不良反应而停药报道。由于唑尼沙胺与托吡酯的有效性相似并具有更好的耐受性和剂型可用性,因此其已成为治疗难治性IS的首选药物。(2)左乙拉西坦和丙戊酸。左乙拉西坦和丙戊酸主要用于IS的辅助治疗,但近年来关于二者治疗IS的研究报道较少见。(3)硝西泮和氯硝西泮。硝西泮和氯硝西泮均为苯二氮草类抗癫痫

药物,但硝西洋的应用不如氯硝西洋广泛,因此部分地区将氯硝西洋作为IS的一线治疗药物,尤其是在IS病因未明时(病因明确为遗传性或结构性因素后改用糖皮质激素或氨己烯酸)^[14]。(4)拉莫三嗪。拉莫三嗪可用于对糖皮质激素耐药的IS,但由于其缺乏水性制剂及达到期待治疗效果的时间较长,因此拉莫三嗪可能是治疗药物依赖性癫痫的一种选择,但临床上一般不用于治疗IS患儿。(5)加那索龙。加那索龙是一种N型载体,可通过GABA受体而调节GABA能抑制系统,并通过调节脑内GABA浓度而发挥作用;加那索龙无激素样不良反应,其主要不良反应是嗜睡和腹泻^[14]。(6)PMX53。PMX53是一种选择性循环六肽,其作为补体5a因子受体(C5ar1)拮抗剂,具有神经保护作用,可减少IS患儿痉挛发作,并可能会有效纠正基因转录的有害化^[5]。(7)新兴药物。治疗IS的新型药物主要包括氟桂利嗪、西罗莫司、胰岛素样生长因子1等,但目前关于新型药物治疗IS的有效性及其安全性尚需大量临床试验进一步证实,而生后5天腹腔内注射氯苯丙氨酸诱导的大鼠模型(DLP大鼠模型)已被广泛用于包括卡立氨酯、西罗莫司在内的IS新型药物的筛选^[24]。

3 生酮饮食

目前,生酮饮食已被证实对多种儿童时期发病的耐药性癫痫综合征有效,生酮饮食也被认为是IS的二线治疗方案,采用一线药物治疗IS失败者可采用生酮饮食治疗。一项首次针对生酮饮食与ACTH治疗IS的单中心、前瞻性、平行、随机对照试验结果显示,IS患儿生酮饮食治疗28d电临床缓解率为47%,ACTH治疗28d电临床缓解率为48%,且两组痉挛缓解时间无统计学差异;在氨己烯酸预处理亚组中,生酮饮食在短期和长期痉挛发作缓解方面较ACTH更有效,且耐受性较好,不良反应发生率较低,不良反应严重程度较低,但生酮饮食与ACTH对IS患儿长期精神运动发育和适应性行为的影响无统计学差异^[7]。

4 手术治疗

近年来,癫痫诊断学、神经影像学、神经电生理学等多学科的发展极大地促进了癫痫外科的发展,药物治疗效果欠佳的IS患儿可考虑手术治疗。IS常见手术方式包括局灶癫痫病灶切除术、大脑半球切除术、胼胝体切开术及迷走神经刺激术等。有研究表明,有或无癫痫性痉挛的IS患儿的治疗性手术均应在早期进行^[25],外科手术可能是治疗局灶性IS的最佳选择^[26]。此外,高频经颅直流电刺激作为一种局灶性非侵入性癫痫治疗方法,可降低儿童癫痫性痉挛发作频率^[27];在一项针对7例采用经颅直流电刺激治疗的癫痫性痉挛患者的研究中,4例患者治疗后发作频率降低了50%,提示经颅直流电刺激是很有前途的药物难治性癫痫性痉挛的治疗方法^[28]。

5 IS相关基因治疗

研究表明,ARX基因突变可能与IS的发生、发展有关,目前已知的及被假定的新的IS相关基因包括SLC25A22、STXB1、SPTAN1、SCN2A、PLCB1、ST3GAL3、FOXG1、MEF2C、DCX、PAFAH1B1、TUBA1A、TSC1、TSC2、NF1、NSD1、KCNQ2、GLYCTK、GRIN1、GRIN2A、MAGI2^[16]。来自日本的一项研究发现,只有1个外显子、含322个氨基

酸的小基因—PURA是5q31微缺失综合征的致病基因,可导致神经发育障碍相关癫痫痉挛发作^[29];MORIKAWA等^[30]曾报道了1例女性WDR45基因突变合并IS表型患者,但目前报道的出现WDR45基因突变的IS病例仅有5例。

6 研究现状及展望

天然及人工合成的ACTH、泼尼松龙、氨己烯酸治疗IS的短期反应率较高,但IS的累积和长期复发风险接近50%,且目前尚无有效的预防IS复发的方法。一项针对儿科医生的调查研究结果显示,约39%的儿科医生认为发育迟缓、将单个或成串痉挛发作作为IS的诊断线索可能无意中导致了IS诊断和治疗的延迟,且相当多的儿科医生对IS的循证实践缺乏扎实的知识^[31]。作为最大的发展中国家,我国儿科医生应提供对IS的最初管理并为IS的管理制定简化的指南或共识,而IS的药物治疗近年来虽已取得一定成效,但具体的药物作用机制研究仍是空白,IS新型治疗方案也处于探索阶段,期待将来能有更多的研究者投入到IS的研究中,以最终造福IS患儿。

作者贡献:陈晓青进行文章的构思与设计,撰写论文,进行文献检索、数据收集及整理;董琰对文章整体负责,监督管理,负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突

参考文献

- [1] GONZALEZ-GIRALDO E, STAFSTROM C E, STANFIELD A C, et al. Treating infantile spasms with high-dose oral corticosteroids: a retrospective review of 87 children [J]. *Pediatr Neurol*, 2018, 87: 30-35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.06.011.
- [2] KELLEY S A, KNUPP K G. Infantile spasms—have we made progress? [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(5): 27. DOI: 10.1007/s11910-018-0832-8.
- [3] DEMAREST S T, SHELLHAAS R A, GAILLARD W D, et al. The impact of hypsarrhythmia on infantile spasms treatment response: observational cohort study from the National Infantile Spasms Consortium [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2098-2103. DOI: 10.1111/epi.13937.
- [4] 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.
- [5] IACOBAS D A, CHACHUA T, IACOBAS S, et al. ACTH and PMX53 recover synaptic transcriptome alterations in a rat model of infantile spasms [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5722. DOI: 10.1038/s41598-018-24013-x.
- [6] O'CALLAGHAN F J K, EDWARDS S W, ALBER F D, et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(10): 715-725. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30244-X.
- [7] DRESSLER A, BENNINGER F, TRIMMEL-SCHWAHOFFER P, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a single-center

- parallel-cohort randomized controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2019, 60 (3): 441-451. DOI: 10.1111/epi.14679.
- [8] HAMANO S I, NAGAI T, MATSUURA R, et al. Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan [J]. *Brain Dev*, 2018, 40 (8): 685-692. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.04.006.
- [9] DANIELS D, KNUPP K, BENKE T, et al. Infantile spasms in children with down syndrome: identification and treatment response [J]. *Glob Pediatr Health*, 2019, 6: 2333794X18821939. DOI: 10.1177/2333794X18821939.
- [10] LI H H, WANG B, SHAN L, et al. Spontaneous remission of West syndrome following a human herpesvirus 7 infection in a Chinese infant: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (28): e16441.
- [11] WANIGASINGHE J, ARAMBEPOLA C, SRI RANGANATHAN 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. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.004.
- [12] HUSSAIN S A, SHINNAR S, KWONG G, et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotropic hormone [J]. *Epilepsia*, 2014, 55 (1): 103-107. DOI: 10.1111/epi.12460.
- [13] O'CALLAGHAN F J, EDWARDS S W, ALBER F D, 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. DOI: 10.1016/S1474-4422 (16) 30294-0.
- [14] IYER A, APPLETON R. Improving outcomes in infantile spasms: role of pharmacotherapy [J]. *Paediatr Drugs*, 2016, 18 (5): 357-366. DOI: 10.1007/s40272-016-0188-y.
- [15] YUSKAITIS C J, RUZHNIKOV M R Z, HOWELL K B, et al. Infantile spasms of unknown cause: predictors of outcome and genotype-phenotype correlation [J]. *Pediatr Neurol*, 2018, 87: 48-56. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.04.012.
- [16] PAVONE P, STRIANO P, FALSAPERLA R, et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013 [J]. *Brain Dev*, 2014, 36 (9): 739-751. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
- [17] HUSSAIN S A, SCHMID E, PETERS J M, 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. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.09.016.
- [18] NARIAI H, DUBERSTEIN S, SHINNAR S. Treatment of epileptic encephalopathies: current state of the Art [J]. *J Child Neurol*, 2018, 33 (1): 41-54.
- [19] 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 (Pt A): 29-33. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.01.012.
- [20] TROWBRIDGE S K, YUSKAITIS C J, BAUMER N, et al. Brain MRI abnormalities in patients with infantile spasms and Down syndrome [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 92: 57-60. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.12.013.
- [21] 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. DOI: 10.1111/epi.13712.
- [22] BHALLA S, PURI V, SKJEI K. Spinal epidural lipomatosis: a rare complication from hormonal therapy for infantile spasms [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 101: 78-80. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.006.
- [23] HAHN J, LEE H, KANG H C, et al. Clobazam as an adjunctive treatment for infantile spasms [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 161-165. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.03.040.
- [24] KATSAROU A M, LI Q, LIU W, et al. Acquired parvalbumin-selective interneuronopathy in the multiple-hit model of infantile spasms: a putative basis for the partial responsiveness to vigabatrin analogs? [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3 (Suppl 2): 155-164.
- [25] CHUGANI H T, ILYAS M, KUMAR A, et al. Surgical treatment for refractory epileptic spasms: the detroit series [J]. *Epilepsia*, 2015, 56 (12): 1941-1949. DOI: 10.1111/epi.13221.
- [26] CHIPAUX M, DORFMÜLLER G, FOHLEN M, et al. Refractory spasms of focal onset—a potentially curable disease that should lead to rapid surgical evaluation [J]. *Seizure*, 2017, 51: 163-170. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.08.010.
- [27] MEIRON O, GALE R, NAMESTNIC J, et al. Antiepileptic effects of a novel non-invasive neuromodulation treatment in a subject with early-onset epileptic encephalopathy: case report with 20 sessions of HD-tDCS intervention [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 547. DOI: 10.3389/fnins.2019.00547.
- [28] YANG D, DU Q, HUANG Z, et al. Transcranial direct current stimulation for patients with pharmacoresistant epileptic spasms: a pilot study [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 50.
- [29] SHIMOJIMA K, OKAMOTO N, OHMURA K, et al. Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA [J]. *Human Genome Var*, 2018, 5 (1): 18007. DOI: 10.1038/hgv.2018.7.
- [30] MORIKAWA M, TAKANO K, MOTOBAYASHI M, et al. Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review [J]. *Brain dev*, 2017, 39 (9): 804-807. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.05.003.
- [31] VADDI V K, SAHU J K, DHAWAN S R, et al. Knowledge, Attitude and Practice (KAP) study of pediatricians on infantile spasms [J]. *Indian J Pediatr*, 2018, 85 (10): 836-840. DOI: 10.1007/s12098-018-2630-3.

(收稿日期: 2019-11-21; 修回日期: 2020-03-17)

(本文编辑: 鹿飞飞)