

生酮饮食治疗婴儿痉挛症31例临床分析

蒋凤宣, 郑 帆

南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的:探讨生酮饮食(ketogenic diet, KD)对婴儿痉挛症(infantile spasms, IS)患儿的短期临床疗效及预后影响因素。方法:回顾分析南京医科大学附属儿童医院于2013年1月—2016年5月31例确诊IS并使用KD治疗患儿的临床资料,统计开始KD前、开始1周、3个月及6个月的痉挛发作频率,应用SPSS数据处理软件进行数据处理。结果:31例中男22例,女9例,年龄7个月~6岁不等,病程2个月~5年。患儿开始KD前及开始1周后平均每日发作次数即有减少,开始KD治疗3个月后,保留率74.2%,总有效率为39.1%。6个月后保留率58.1%,总有效率为61.1%,有效率随着时间的延长增加,保留率减少。统计结果认为是否有病因、发病年龄、病程、开始KD的年龄、是否曾使用皮质醇类药物均不是KD治疗预后的影响因素。31例进行KD的患儿均未发现有严重的需要停止KD的不良反应。结论:对于IS患儿KD是一种相对安全有效的治疗方法。

[关键词] 生酮饮食;婴儿痉挛症;短期疗效;预后影响因素

[中图分类号] R729

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)02-257-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20180225

婴儿痉挛症(infantile spasms, IS)是一种婴儿期常见的癫痫综合征,又称为West综合征,以成串的痉挛发作,高度失律的脑电图特征及精神、运动发育落后为特征,发病高峰年龄为3~7个月,平均发病率为1:3 200(活产婴)^[1]。其病因多种多样,可分为产前、围产期及产后因素3类。产前因素包括中枢神经系统畸形、染色体异常、单基因缺陷、神经皮肤综合征等;围产期因素包括缺血缺氧性脑病及低血糖;产后因素主要是颅内感染、缺氧缺血性脑损伤与脑肿瘤。其中,脑皮质发育不良、缺氧缺血性脑病及结节性硬化是最常见的病因^[2]。

IS对大多数传统的抗癫痫药物耐药,促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、糖皮质激素和氨己烯酸被证明有效,常作为一种短期疗法,但显著的不良反应及高复发率限制了这些药物的使用。近年来,生酮饮食(ketogenic diet, KD)等越来越多的治疗方法被尝试应用于IS的治疗。

KD是一种由高脂肪、低碳水化合物及有限的蛋白质构成的非药物治疗方法。1921年Wilder证明KD可用于治疗难治性癫痫,随着近年来的深入研究,越来越多的临床证据表明, KD能够改善认知、言语和

行为问题,可用来治疗数种癫痫综合征,包括IS^[3-4]。本研究对南京医科大学附属儿童医院于2013年1月—2016年5月临床确诊IS并给予KD治疗的31例患儿的临床资料和治疗效果进行回顾性统计分析。

1 对象和方法

1.1 对象

2013年1月—2016年5月期间,南京医科大学附属儿童医院确诊为IS住院给予KD治疗的患儿。纳入标准:符合2015年国际抗癫痫联盟制定的诊断标准(ILAE2015),且家属同意KD治疗并签署知情同意书。排除标准:患有严重消化、心血管、呼吸、泌尿系统、代谢性疾病,或先天性免疫缺陷病不适合KD治疗或有KD治疗禁忌证者。经筛选共有31例患儿陆续入组,其中男22例,占71%,女9例,发病年龄7 d~3.5岁,平均为(8.6 ± 1.15)个月,开始KD年龄7个月~6岁,平均(26.8 ± 3.3)月,病程(发病至开始KD的时间)2个月~5年,平均(16.9 ± 2.7)个月。其中11例有明确病因,占35.5%,1例为病毒性脑炎继发,10例脑发育不全,余20例原因不明。KD治疗前所有患儿曾使用过2~7种抗癫痫药物,其中16例曾行ACTH静脉冲击治疗或强的松口服治疗,占51.6%,3例使用氨己烯酸治疗,占9.6%,开始KD时使用抗癫痫药物2~4种。27例KD治疗前头颅核磁共振检查,3例有脑软化灶,1例伴有脱髓鞘改变,3例

[基金项目] 南京市卫生局重点项目(ZKX12028, 201208028)
*通信作者(Corresponding author), E-mail:zhengzheng070@sina.com

com

脑内高信号,2例脑发育不良,1例新生儿缺血缺氧性脑病后遗症改变,1例双侧额叶、颞叶皮层代谢减低,17例正常。1例血尿代谢筛查结果示血检苯丙氨酸、C4DC/C5OH稍高,1例曾行迷走神经起搏术,2例在开始KD前出现其他类型发作,考虑转变为Lennox-Gastaut综合征。

1.2 方法

符合入组标准的患儿在进行KD治疗前,均需住院治疗(1周),入院后对患儿家属进行KD治疗相关培训并完善KD治疗前检查:血、尿、粪3大常规;血生化;体液细胞免疫;微量元素;心电图;左腕骨片;视频脑电图;肝胆泌尿系彩超;尿气相色谱质谱及血串联质谱检查。

开始KD前禁食24 h。饮食比例(脂肪:蛋白+碳水化合物)=2:1逐步过渡到4:1,1 d全天热卡约为患儿年龄及理想体重所需总热卡的80%左右,密切监测生命体征、血糖、血酮及发作频率,原有抗癫痫药物的种类及用量不变。

统计患儿开始KD前、开始1周、3个月及6个月的痉挛发作频率及不良反应。疗效等级分为:完全无发作,显效(发作减少>75%),有效(发作减少>50%),无效(发作减少<50%)。总有效率为(完全无发作+显效+有效)例数/保留例数×100%。患儿发作频率是由患儿家长对患儿的观察记录得出。

1.3 统计学方法

本文中所涉及的所有数据处理都应用了SPSS20.0软件,连续性参数数据用*t*检验进行分析,非参数数据用卡方检验进行分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

患儿开始KD前平均每日发作次数为(8.4±2.2)次,使用1周后平均每日发作次数为(5.8±2.6)次。对这两组数据进行配对*t*检验,差异有统计学意义($P=0.03$)。

KD治疗3个月后随访,2例失访,6例因效果不佳中途放弃,其中1例使用KD后发作较前频繁,20 d后自行放弃。坚持治疗共23例(保留率为74.2%),其中2例(8.7%)无发作,4例(17.4%)疗效显著,3例有效,总有效率为39.1%。开始KD治疗6个月后随访,5例因效果不佳放弃使用,其中1例开始KD 1个月后曾有发作明显减少,坚持治疗共18例(保留率为58.1%),其中3例(16.7%)无发作,6例(33.3%)疗效显著,2例(11.1%)有效,总有效率为61.1%。

6个月治疗有效的11例中,2例(18.2%)为脑发育不全,其中1例无发作,其头颅MRI示脑室周围白质软化,其余9例无明确病因,头颅核磁检查均无明显异常。6个月治疗无效的7例患儿中,2例(28.6%)的病因为症状性,1例脑发育不全,头颅MRI示脑发育欠佳,1例病毒性脑炎继发,其头颅MRI可见脑软化及脑白质脱髓鞘改变。5例无明确病因,头颅核磁检查未见异常。对这2组数据进行卡方检验后发现差异无统计学意义($P=1.000$),有无明确病因不是KD治疗预后的影响因素。

对各组的临床资料进行比较,治疗6个月后无效的7例患儿与有效的11例进行对比,平均发病年龄分别为(12.8±5.2)个月、(5.8±1.0)个月,平均开始年龄分别为(31.7±7.1)个月、(15.6±2.0)个月,病程分别为(17.1±6.3)个月及(9.4±2.0)个月,对这3组数据进行配对*t*检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),疗效与发病年龄、开始KD前病程及开始KD年龄无关。有效的11例患儿中,8例(72.7%)曾使用或正在使用皮质醇类药物,无效的7例中有4例(57.1%),对各组数据进行卡方检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),疗效与是否使用过皮质醇类药物无关。

开始KD后有7例在饮食开始时出现哭闹拒食(22.6%),3例在开始1周内出现发热(9.7%),16例出现过呕吐和(或)腹泻(51.6%),4例出现过便秘(12.9%),1例在使用KD 6个月时出现血脂增高,调整生酮比例为3.5:1后逐渐恢复正常,没有出现肾结石及脂肪肝等严重不良反应。

3 讨论

KD与禁食有相似的分子效应,从饮食中获得的碳水化合物急剧减少,导致葡萄糖储备不足、酮体(乙酰乙酸、 β -羟基丁酸、丙酮)及脂肪酸升高,中枢神经系统利用酮体来替代葡萄糖作为生产能量的底物,这种高酮体低血糖的环境可以促进线粒体代谢,激活三磷酸腺苷(ATP)敏感钾离子通道、抑制哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路及抑制谷氨酸兴奋性突触传递,使突触功能更稳定,达到保护神经的作用^[5],对多种神经及神经肌肉疾病可能有效^[3,6]。

本研究结果表明,KD是治疗IS的一种有效方法,而Hong等^[7]对104例IS患儿的研究也支持这一观点,其研究表明在6个月时有64%的患儿发作减少>50%,1~2年后这个数字上升至77%,有62%的

患儿有认知功能改善,35%的患儿有脑电图的改善,29%的患儿减少了联用的抗癫痫药物。Pires等^[8]对17例IS患儿应用KD的前瞻性研究表明,开始1个月6例患儿无发作(35%),13例患儿减少>50%发作(76%)。5例脑电图显示高度失律的患儿中,有4例在1个月内消失(80%)。有3例无癫痫发作的患者有精神运动改善。开始KD3个月后,11例(65%)患儿无癫痫发作。他们的研究还发现非氨酯会增加KD的应答率。Kayyali等^[9]研究表明,开始KD后3个月,20%患儿减少>90%发作,该数据在6个月时为22%,12个月时为35%。治疗IS的目标是预防癫痫发作和复发,改善脑电图痫样放电,以避免或改善神经发育迟滞^[10]。研究认为小剂量的ACTH较氨己烯酸更适用于IS的短期治疗^[11]。而KD也被证明对特别严重的IS有效,关于KD,以上几个研究认为其可作为1种一至三线治疗方法,应尽早使用(<1岁)^[7-8,10]。

KD对IS的积极影响毋庸置疑。但Lima等^[12]发现KD可导致高胆固醇血症,或可增加心脏风险。这些严重的不良反应在本组中并未发现,Doksoz等^[13]的研究未发现明确证据证明6个月的KD治疗会影响心功能,所以更长时间的随访研究很有必要。

这项研究是一项回顾性研究,样本量较小,且存在一些数据缺失。随访资料主要来自于电话随访,发作频率受家长主观意识影响,会干扰试验准确性。该试验未进行更长时间的随访,对KD的长期疗效还需要进一步研究。

尽管有上面提到的所有限制,但研究结果显示对于难治性IS患儿,KD是一种相对安全有效的治疗方法。但该种治疗方法保留率有待提高,大部分家长(包括部分有效患儿)对其疗效不满意,由于患儿及家长依从性差最终放弃。随着近年来生酮食品产业的不断发展,希望能够改善这一状况。大部分患儿开始KD的年龄较大,发病时间较长,虽KD的疗效与发病年龄、病程长短及开始KD年龄并无联系,但随着KD的推广,希望这一有效的治疗方法能尽早帮助IS患儿解除痛苦。

[参考文献]

[1] Conti V, Pantaleo M, Barba C, et al. Focal dysplasia of the cerebral cortex and infantile spasms associated with somat-

ic 1q21.1-q44 duplication including the AKT3 gene [J]. Clin Genet, 2015, 88(3): 241-247

[2] Taghdiri MM, Nemati H. Infantile spasm: a review article [J]. Iran J Child Neurol, 2014, 8(3): 1-5

[3] Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome-comparison with various standard antiepileptic drug regimen [J]. Epilepsy Res, 2015, 109(1): 81-89

[4] Sharma S, Tripathi M. Ketogenic diet in epileptic encephalopathies [J]. Epilepsy Res Treat, 2013: 652052: 1-5

[5] Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, et al. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms [J]. J Child Neurol, 2013, 28(8): 1027-1033

[6] Paoli A, Bianco A, Damiani E, et al. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 474296: 1-10

[7] Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants [J]. Epilepsia, 2010, 51(8): 1403-1407

[8] Pires ME, Ilea A, Bourel E, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study [J]. Epilepsy Res, 2013, 105(1-2): 189-194

[9] Kayyali HR, Gustafson M, Myers T, et al. Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms [J]. Pediatr Neurol, 2014, 50(3): 224-227

[10] 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

[11] 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

[12] Lima PA, de Brito SL, Damasceno NR. Ketogenic diet in epileptic children: impact on lipoproteins and oxidative stress [J]. Nutr Neurosci, 2015, 18(8): 337-344

[13] Doksoz O, Celegen K, Guzel O, et al. The short-term effects of ketogenic diet on cardiac ventricular functions in epileptic children [J]. Pediatr Neurol, 2015, 53(3): 233-237

[收稿日期] 2017-01-13