

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南(2022 版)

中华医学会儿科学分会神经学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:尹飞,中南大学湘雅医院儿科,长沙 410008, Email: yf2323@hotmail.com;

姜玉武,北京大学第一医院儿科,北京 100034, Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn

【摘要】 发育性癫痫性脑病(DEE)是一组严重威胁儿童身体健康的神经发育性疾病,治疗困难。为了规范激素在 DEE 治疗中的应用,中华医学会儿科学分会神经学组联合中华儿科杂志编辑委员会组织制订了“中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南(2022 版)”,对激素治疗 DEE 相关的 10 个临床问题进行解答,以期指导我国儿童神经科、神经内科医生的临床实践。

Chinese practical guidelines for clinical issues related to hormonal therapy for children with developmental and epileptic encephalopathy (2022)

The Subspecialty Group of Neurology Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Yin Fei, Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China, Email: yf2323@hotmail.com; Jiang Yuwu, Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn

发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)是一组神经发育性疾病,以早发癫痫、脑电图异常、发育迟缓或倒退为主要特征,病因复杂,遗传病因占半数以上,虽然单个疾病罕见,但作为一组疾病,其总体发病率为(0.27~0.54)/1 000 例新生儿^[1-2]。DEE 病死率为 17%~50%,即使幸存,绝大多数患儿会遗留严重神经系统残疾,给家庭和社会带来沉重负担^[1]。除基础病因外,癫痫发作本身对于患儿的认知、发育和行为等脑功能存在负面影响,因此,控制癫痫发作及痫性放电对减缓或逆转 DEE 患儿脑功能障碍意义重大。DEE 中主要临床综合征包括婴儿痉挛、大田原综合征(Ohtahara syndrome, OS)、Lennox Gastaut 综合征(Lennox Gastaut syndrome, LGS)、肌

阵挛-失张力癫痫(Doosé 综合征)、获得性癫痫性失语综合征(Landau-Kleffner syndrome, LKS)、儿童癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢复合波(continuous spikes and waves during sleep, CSWS)等。除常规抗癫痫发作药物外,治疗上述多种 DEE 还可使用激素,包括促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin, ACTH,天然或人工合成)和糖皮质激素如甲泼尼龙、泼尼松、泼尼松龙、地塞米松、氢化可的松和地夫可特等,也是抗癫痫发作及抑制放电的重要治疗方案,临床应用广泛。但临床实践中激素治疗 DEE 仍存在较多争议,体现在适应证、药物治疗时机、剂型剂量选择、疗程和有效性等方面,不同医疗机构治疗方案存在较大差异,疗效差别大。美国神经病学学会联合儿童神经病学学会于 2004 年推出了基

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220728-00678

收稿日期 2022-07-28 本文编辑 李伟

引用本文:中华医学会儿科学分会神经学组,中华儿科杂志编辑委员会.中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南(2022 版)[J].中华儿科杂志,2022,60(11):1111-1117. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220728-00678.



于循证证据的婴儿痉挛药物治疗指南,并在 2012 年进行了更新^[3],为激素治疗婴儿痉挛提供了一定的参考经验,但并未涉及 DEE 其他临床综合征。10 年来激素治疗 DEE 的相关临床研究取得了新进展,相关指导意见亟待更新,而国内仍缺乏激素治疗 DEE 的指南或共识。因此,中华医学会儿科学分会神经学组联合中华儿科杂志编辑委员会组织儿童神经科和循证医学等领域专家成立中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南工作组(简称工作组)。工作组成员在系统文献检索的基础上,以临床问题为导向,严格评估证据质量,并充分考虑患儿及家长意愿和价值观,综合衡量安全性、有效性、药物可及性等因素后形成推荐意见,经反复讨论修改,历时 3 年完成“中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南(2022 版)”(简称本指南)撰写工作,对 DEE 激素治疗的有效性、适应证及治疗方案等相关临床问题给出较详细的循证推荐,以期指导我国儿童神经科、神经内科医务工作者的临床实践。

一、指南制订过程及方法

1. 指南制订工作组的组建、利益冲突管理及计划书:工作组下设专家组、方法学组、秘书组。(1)专家组由儿童神经科专家组成。主要职责为①确定指南范围及入选的临床问题;②对临床问题进行证据评价,撰写初稿;③根据指南方法学组的反馈对推荐意见、初稿进行修改;④20 位核心专家通过德尔菲法对推荐意见达成共识;⑤审定指南全文终稿。(2)指南方法学组由循证医学专家和指南方法学家组成。主要职责为①确定适用于本指南的证据评价和推荐意见形成的方案;②进行方法学培训,明确证据检索和评价方法以及撰写规范。(3)指南秘书组协调、组织会议,在方法学组指导下对临床问题进行初步文献检索,初拟推荐意见,收集、整理专家意见。参与本指南制订的相关人员均需要填写利益冲突声明,原则上,与本指南存在严重利益冲突的人员不得参与指南制订的任何环节;在不严重利益冲突的人员可以参与指南内容的讨论并提供相关专业知

识,避免参与推荐意见的投票。2019 年 3 月 1 日启动本指南的制订,2022 年 7 月 28 日定稿,已在国际实践指南注册平台(<http://guidelines-registry.org>)注册,注册号 PREPARE-2022CN443,计划书可通过该平台获取。本指南的制订方法和流程主要基于 2014 年世界卫生组织发布的“世界卫生组织指南制订手册”及

2016 年中华医学会发布的“制订/修订‘临床诊疗指南’的基本方法及程序”,依据指南研究与评价工具(appraisal of guidelines for research and evaluation II, AGREE II)和卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)的具体要求,参考循证临床指南的形成与应用制订及报告指南^[4-7]。

2. 资金来源及作用:由中南大学湘雅医院学科建设经费支持,用以承担指南制订过程中的文献检索、证据评价、共识会议等费用。

3. 指南使用者和目标人群:使用者主要面向我国各级医疗机构的儿童神经科、神经内科等医务人员。目标人群为 0~18 岁 DEE 患儿。

4. 指南临床问题遴选及文献检索:对中华医学会儿科学分会神经学组成员开展专家访谈,共收集整理激素治疗 DEE 相关的临床问题 20 个;构建问题遵循临床研究设计时使用的“PI(E)CO”原则,P 为研究对象(participants);I(E)为干预(intervention)或暴露(exposures);C 为比较(control);O 为结局指标(outcome);通过问卷调查及专家讨论法,最终遴选出本指南拟解决的 10 个临床问题。根据确定的临床问题,系统检索 PubMed、EMBASE(Ovid)、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、中国知网数据库和万方知识数据服务平台数据库,限定语言为中英文,检索日期截至 2021 年 7 月 1 日。采用主题词+自由词的检索策略:以 LGS 激素治疗有效性为例,中文检索词为“Lennox Gastaut 综合征”“糖皮质激素”“促肾上腺皮质激素”“地塞米松”“甲泼尼龙”等,英文检索词为“Lennox Gastaut syndrome”“glucocorticoids”“adrenocorticotrophic hormone”“dexamethasone”“methylprednisolone”等。纳入标准:系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、病例系列等研究。研究对象为婴儿痉挛、OS、LGS、Doose 综合征、LKS 或 CSWS。研究主题为激素治疗 DEE 的效果。排除标准:主题不符、研究对象非儿童、不能获得全文、非中文或英文文献等。针对每个临床问题,均由 2 位专家组成员按照标题、摘要和全文的顺序独立进行文献筛选,完成筛选后两人进行核对,如存在分歧,则通过共同讨论或咨询方法学组成员确定。

5. 证据评价与分级:采用 Cochrane 偏倚风险评价工具(risk of bias 2, ROB2)对 RCT 进行偏倚风险



评价。采用英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准^[8],对推荐意见的证据水平和推荐强度进行分级(表1)。2位专家组成员独立进行评价和分级,若出现分歧,则通过共同讨论或咨询方法学组成员确定。

表1 2009年英国牛津大学循证医学中心证据分级及推荐标准

推荐强度	证据等级	具体描述
A	1a	基于RCT的系统性评价(有同质性)
	1b	单个RCT研究
	1c	“全或无”证据(有治疗以前所有患者都死亡,有治疗后有患者能存活,或者在有治疗前一些患者死亡,有治疗后无患者死亡)
B	2a	基于队列研究的系统评价(有同质性)
	2b	单个队列研究(包括低质量RCT)
	3a	基于病例对照研究的系统评价(有同质性)
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例报道(低质量队列研究)
D	5	专家意见或评论

注:A为证据等级1级;B为证据等级2级和3级或与证据等级为1级的研究一致的研究;C为证据等级4级或与证据等级为2、3级的研究一致的研究;D为证据等级5级或严重不一致或不确定的任何等级研究;RCT为随机对照试验

6. 推荐意见形成:秘书组基于专家组提供的国内外现有证据汇总表,同时考虑中国患者的偏好与价值观、管理措施的公平性和可实施性后,初拟出推荐意见,并分别于2022年7月2日和27日进行了2轮推荐意见的德尔菲调研,共识率达到70%以上即达成专家共识。在已有证据基础上,秘书组结合修改意见进一步完善推荐意见,最终就所有推荐意见达成共识。

7. 撰写初稿和修改:2019年6月完成关于我国激素治疗DEE相关问题的调查,2021年10月完成本指南第1稿,经过工作组专家5次讨论,修改并参考RIGHT报告规范完成本指南的撰写。

8. 指南发布、传播与更新:指南发布后将同时结合线上和线下学术会议形式在全国范围内进行传播,从而更好地促进本指南的使用。将根据循证证据和相关政策的变化,于3~5年进行推荐意见的适时更新,以进一步规范激素在DEE中的应用。

二、激素治疗婴儿痉挛的有效性

临床问题1:是否推荐ACTH治疗婴儿痉挛?

推荐意见1:推荐使用ACTH治疗婴儿痉挛,以减少婴儿痉挛患儿的癫痫发作及脑电图异常放电[证据等级1a,推荐强度A,共识率100%(20/20)]。

婴儿痉挛是一种婴儿期起病的严重DEE,特征表现是点头拥抱样痉挛发作、脑电图高度失律以及智力、运动发育落后。ACTH治疗婴儿痉挛始于1950年,有广泛的临床实践经验。ACTH国内外制作工艺不同,天然ACTH主要在我国和美国使用,人工合成ACTH主要在欧洲各国及日本等国家使用,在美国也有使用人工合成ACTH,两类ACTH的剂量换算为1mg合成ACTH相当于100U天然ACTH^[9]。7项系统评价或Meta分析表明^[10-16],ACTH治疗婴儿痉挛14d,癫痫发作缓解率为53.8%~76.0%,脑电图高度失律缓解率为20.0%~45.0%。

临床问题2:非结节性硬化(tuberous sclerosis complex, TSC)相关婴儿痉挛的药物性治疗中激素是否优于氨己烯酸?

推荐意见2:推荐激素(ACTH或口服大剂量泼尼松龙)治疗非TSC相关婴儿痉挛,在控制发作方面优于氨己烯酸[证据等级1a,推荐强度A,共识率100%(20/20)]。

1项系统评价(纳入3篇RCT)结果显示,激素(ACTH或口服大剂量泼尼松龙)在控制非TSC相关婴儿痉挛的癫痫发作方面优于氨己烯酸($OR=0.42$, $95\%CI$ 0.21~0.80),其中使用ACTH或口服大剂量泼尼松龙患儿77例,71.4%患儿痉挛发作停止,使用氨己烯酸患儿81例,55.6%患儿痉挛发作停止^[11]。1项网状Meta分析(纳入4篇RCT)的结果显示,ACTH在癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 方面的作用优于氨己烯酸($OR=0.41$, $95\%CI$ 0.20~0.86)^[10]。

临床问题3:小剂量ACTH是否可替代大剂量ACTH治疗婴儿痉挛?

推荐意见3:推荐使用小剂量ACTH替代大剂量ACTH治疗婴儿痉挛[证据等级1a,推荐强度A,共识率90%(19/20)]。

对于天然ACTH来说,小剂量ACTH为2~3U/(kg·d)或20~30U/d,大剂量ACTH为150U/(m²·d)或40~50U/d或4~5U/(kg·d)。1项Meta分析(纳入4篇RCT)的结果显示^[12],不同剂量ACTH治疗婴儿痉挛,在痉挛发作缓解率($OR=1.09$, $95\%CI$ 0.54~2.17)、脑电图高度失律消失率($OR=1.04$, $95\%CI$ 0.43~2.51)及复发率($OR=1.27$, $95\%CI$ 0.64~2.54)方面疗效相近,但小剂量ACTH所致不良反应更少。1项系统评价(纳入3篇RCT)的结果显示^[11],小剂量ACTH和大剂量ACTH治疗婴儿痉挛在对痉挛发作的控制方面效果相似($OR=$



0.8, 95%CI 0.3~1.9)。

临床问题 4:口服泼尼松是否可替代 ACTH 治疗婴儿痉挛?

推荐意见 4:推荐使用口服大剂量泼尼松或泼尼松龙替代 ACTH 治疗婴儿痉挛[证据等级 1a, 推荐强度 A, 共识率 75%(15/20)];不推荐使用小剂量泼尼松或泼尼松龙替代 ACTH 治疗婴儿痉挛[证据等级 1a, 推荐强度 A, 共识率 75%(15/20)]。

3 项 Meta 分析比较了 ACTH 与不同剂量口服泼尼松或泼尼松龙治疗婴儿痉挛的效果^[13-15], 差异均无统计学意义(效应量分别为 $OR=1.19$ 、 0.54 、 1.17 , 95%CI 0.74~1.92、0.16~1.81、0.77~1.76)。但 1 项系统评价(纳入 1 篇 RCT)结果显示, ACTH 治疗婴儿痉挛的痉挛缓解率优于小剂量[2 mg/(kg·d)]口服泼尼松[66.7% (18/27)比 30.8% (8/26), $OR=4.19$, 95%CI 1.42~12.35];但 ACTH 治疗婴儿痉挛的痉挛缓解率与大剂量(40~60 mg/d)口服泼尼松龙相比差异无统计学意义[76% (19/25)比 70% (21/30), $OR=1.36$, 95%CI 0.41~4.53]^[11]。2021 年发表的 Meta 分析显示, 摒除小剂量口服激素后对比 ACTH 与口服大剂量泼尼松龙治疗婴儿痉挛的效果差异无统计学意义($OR=0.41$, 95%CI 0.14~1.23)^[16]。

临床问题 5:其他类型激素是否可用于治疗婴儿痉挛?

推荐意见 5:建议在 ACTH 不可获取时可试用甲泼尼龙治疗婴儿痉挛[证据等级 2b, 推荐强度 B, 共识率 80%(16/20)];不推荐使用氢化可的松代替氨己烯酸治疗 TSC 相关婴儿痉挛[证据等级 1a, 推荐强度 A, 共识率 80%(16/20)]。

1 项前瞻性开放标签对照研究结果显示, 甲泼尼龙组无发作率(治疗 6 周痉挛发作完全及持续停止)为 22.2%, ACTH 组无发作率为 42.3% ($P=0.17$)^[17]。1 篇系统评价(纳入 1 项 RCT)的结果显示, 氨己烯酸治疗 TSC 相关婴儿痉挛患儿的痉挛缓解率优于氢化可的松的痉挛缓解率(11/11 比 5/11, $OR=13.8$, 95%CI 2.21~86.35)^[11]。

三、激素治疗 OS 的有效性

临床问题 6:激素治疗 OS 是否有效?

推荐意见 6:建议在其他抗癫痫发作药物无效时可使用激素治疗 OS[证据等级 4, 推荐强度 C, 共识率 80%(16/20)]。

OS 是一种新生儿起病的 DEE, 特征为生后 3 个月内出现严重的多种类型的癫痫发作、脑电图以暴

发-抑制为特征表现, 一般药物难治。1 项病例系列研究回顾性分析了 12 例 OS 患儿应用 ACTH 的治疗效果, 10 例患儿发作减少 $\geq 50\%$ ^[18];另 1 项病例系列研究描述了 7 例应用激素治疗 OS 患者的情况, 结果显示无明显疗效^[19];8 篇病例报告共报道了 9 例使用激素治疗 OS 的患儿, 2 例有效^[20-27]。

四、激素治疗 LGS 的有效性

临床问题 7:激素治疗 LGS 是否有效?

推荐意见 7:建议在其他抗癫痫发作药物治疗无效时, 使用甲泼尼龙冲击治疗或 ACTH 治疗 LGS 以减少 LGS 患儿癫痫发作及脑电图异常放电[证据等级 4, 推荐强度 C, 共识率 80%(16/20)]。

LGS 是一种严重 DEE, 其特征是多种癫痫发作类型、特异性脑电图表现(如 <3 Hz 棘慢复合波)以及认知功能损伤。LGS 患儿存在脑成熟问题, 与 γ -氨基丁酸受体有关, 而激素可通过 γ -氨基丁酸受体发挥免疫调节作用, 降低神经元的兴奋性, 以降低癫痫发作的敏感性^[28]。1 项病例系列研究显示, 使用甲泼尼龙冲击治疗 22 例 LGS 患儿, 9 例(41%)患儿发作减少 50% 以上和(或)脑电图放电减少 50% 以上^[29];另 1 项病例系列研究使用 ACTH 治疗 45 例 LGS 患儿, 23 例(51%)患儿治疗后无发作, 5 例(11%)患儿治疗后发作减少 $\geq 75\%$ ^[30]。

五、激素治疗 Doose 综合征的有效性

临床问题 8:激素治疗 Doose 综合征是否有效?

推荐意见 8:建议在其他抗癫痫发作药物无效时, 使用 ACTH 治疗 Doose 综合征[证据等级 4, 推荐强度 C, 共识率 75%(15/20)]。

Doose 综合征又称肌阵挛-失张力癫痫(myoclonic-atonic epilepsy, MAE)、肌张力-站立不能癫痫, 患者多在 7 月龄至 6 岁发病, 起病前智力大部分正常, 癫痫发作形式多样, 脑电图主要表现为不规则全导棘慢波、多棘慢波, 部分患者预后好, 部分患者使用多种抗癫痫发作药物控制不佳^[31-32]。1 项病例系列研究回顾性分析了 22 例使用 ACTH 治疗的 Doose 综合征患儿, 治疗后总有效率(以发作减少 $\geq 50\%$ 为有效标准)为 59.1%^[33]。另有病例报告了 1 例使用 6 种抗癫痫发作药物治疗无效的患儿, 在使用 ACTH 治疗后发作完全缓解, 3 年无发作^[34]。

六、激素治疗 CSWS 的有效性

临床问题 9:激素治疗 CSWS 是否有效?

推荐意见 9:建议使用激素治疗以减少 CSWS 患儿的临床发作及脑电图睡眠期棘波指数(spike



wave index, SWI)[证据等级 3a, 推荐强度 B, 共识率 95%(19/20)]。

CSWS 是一种少见的儿童 DEE, 突出特征为睡眠中的癫痫性电持续状态 (electrical status epilepticus in sleep, ESES) 和高级皮质功能损伤, 非快速动眼睡眠期 SWI 高达 85%~100%, 患儿有广泛的认知障碍、智力倒退及行为问题。1 项 Meta 分析 (纳入 112 篇病例对照或病例系列研究) 显示, 使用激素治疗 116 例存在 ESES 现象的患儿, 其中 81% 治疗后 SWI 减少 $\geq 25\%$ 和 (或) 智商值提高 ≥ 10 分 ($OR=4.2, 95\%CI 2.7\sim 6.5$)^[35]; 1 项病例系列研究显示, 使用氯化可的松治疗 38 例 CSWS 患儿, 治疗 3 个月后 28 例患儿有效, 其中 18 例患儿脑电图恢复正常, 但 13 例患儿在随后病程中复发, 2 例甲泼尼龙治疗的 CSWS 患儿治疗 3 个月后评估均有效, 其中 1 例随后病程中有复发^[36]。

七、激素治疗 LKS 的有效性

临床问题 10: 激素治疗 LKS 是否有效?

推荐意见 10: 建议在传统抗癫痫药物治疗无效时, 使用激素治疗以减少 LKS 患儿的癫痫发作及 ESES 现象, 同时改善患儿认知功能 [证据等级 3a, 推荐强度 B, 共识率 95%(19/20)]。

LKS 是一种癫痫性脑病, 发病人群多为 3~8 岁的儿童, 主要临床表现为获得性失语、癫痫发作, 并伴有不同程度的精神行为异常, 脑电图常有 ESES 现象。1 项 Meta 分析 (纳入 112 篇病例对照或病例系列研究) 的结果显示, 使用激素治疗 116 例伴 ESES 现象患儿, 其中 81% 患儿 ESES 现象有改善 ($OR=4.2, 95\%CI 2.7\sim 6.5$)^[35]; 1 项病例系列研究显示, 使用泼尼松治疗 9 例 LKS 患儿及 1 例 CSWS 患儿, 9 例患儿语言、认知、行为明显改善^[37]。

八、激素治疗 DEE 注意事项

激素在使用过程中可能产生不同程度的不良反应, 以婴儿痉挛为例, 已有报道显示激素治疗后超过半数婴儿痉挛患儿报告了不良事件^[38-39], 其中 8.4% 为严重不良事件需住院治疗^[38]。因此, 本指南对激素治疗前准备工作、治疗期间严重不良事件观察及处理等方面提出建议, 以期指导各级医务工作者临床实践、降低治疗风险。

1. 激素治疗 DEE 前需进行完善的准备工作: 包括详细评估风险及获益, 与父母等监护人进行充分告知; 进行家长教育, 指导记录较准确的癫痫日志, 以便评估疗效及不良反应; 细致进行临床评估并完善相关实验室检查, 排查潜在治疗风险。临床

评估包括生命体征检查, 心、肺、腹体格检查, 肌力及肌张力检查, 认知运动发育评估, 是否存在局部感染等; 实验室检查包括但不限于结核感染相关排查、全血细胞计数、尿常规及镜检分析, 肝功能、肾功能、心肌酶、电解质、空腹血糖、乙肝标志物、免疫功能评估、心电图、脑电图、神经影像学检查等; 如怀疑下丘脑-垂体轴相关激素分泌异常, 需在治疗开展前进行内分泌评估。指南使用者可不拘泥于本指南推荐, 进行个体化实验室检查。

2. 激素治疗不良反应的监测及处理: 激素治疗 DEE 时可出现重症感染、重度电解质紊乱、严重心血管事件等严重不良反应, 但严重不良反应致死的报道罕见^[38]。激素常见不良反应为激惹、食欲增加、体重增加、睡眠障碍、胃肠道反应、电解质代谢紊乱、感染、肌张力改变, 其他不良反应包括过敏、嗜睡、内分泌代谢紊乱、免疫抑制、呼吸急促或模式异常、运动障碍、面色苍白、心律失常、梗阻性心肌肥厚等^[40-41]。治疗过程中需监测全血细胞计数、肝功能、肾功能、电解质、空腹血糖并且每日常规评估生命体征及有无感染、心律失常、过敏等上述提及的不良反应, 根据药物不良反应的严重程度及时调整治疗方案, 如减量或停药。

九、局限性与展望

ACTH 及口服大剂量泼尼松对婴儿痉挛的疗效明确, 但已发表的关于激素治疗其他类型 DEE 的临床研究在设计上存在相当大的差异, 普遍缺乏高质量研究证据, 这使得建立基于证据的最佳治疗建议变得复杂; 激素治疗 LKS 和 CSWS 的有效性可能被低估。期待未来开展更多的多中心大样本量的 RCT, 为精准回答上述临床问题提供更高的高质量证据。

(彭镜 尹飞 姜玉武 周水珍
方方 孙丹 执笔)

指南专家组 (以单位和姓氏拼音为序): 安徽医科大学第一附属医院 (吴德); 北京大学第一医院 (季涛云^{*}、姜玉武^{*}、吴晔^{*}); 北京大学人民医院 (郭静竹、秦炯); 沧州市中心医院 (王荣); 重庆医科大学附属儿童医院 (洪思琦、蒋莉^{*}); 复旦大学附属儿科医院 (王艺^{*}、周水珍^{*}); 福建医科大学附属协和医院 (陈燕惠、胡君); 哈尔滨市儿童医院 (王春雨); 海南省人民医院 (阙利双); 河南省人民医院 (高丽^{*}); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (刘艳); 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 (刘智胜、孙丹^{*}); 广东省人民医院 (翟琼香^{*}); 广西医科大学第一附属医院 (韩蕴丽); 广州市妇女儿童医疗中心 (杨思达); 吉林大学第一医院 (梁建民^{*}); 江西省儿童医院 (吴华平、钟建民^{*}); 解放军总医院第一医学中心 (杨光、邹丽萍^{*}); 兰州大学第二医院 (陈永前); 南京医科大学附属儿童医院 (郑帼); 内蒙古医科大学附属医院 (杨光路); 宁夏医科大



学总医院(卞广波);青海省妇女儿童医院(王守磊);山东大学齐鲁医院(李保敏、孙若鹏);山西省儿童医院(韩虹);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(王纪文);上海交通大学医学院附属新华医院(李玲);深圳市儿童医院(廖建湘);首都儿科研究所附属儿童医院(杨健);首都医科大学附属北京儿童医院(方方^a);四川大学华西第二医院(甘靖、罗蓉);苏州大学附属儿童医院(张利亚);天津市儿童医院(张玉琴^a);西安交通大学第二附属医院(黄绍平^a、周骞平);西藏自治区人民医院(赵蓉);新疆维吾尔自治区儿童医院(孙岩);新乡医学院第三附属医院(韩金芬、王家勤^a);云南省第一人民医院(汤春辉);浙江大学医学院附属儿童医院(高峰^a);郑州大学第一附属医院(嵇志红);中国医科大学附属盛京医院(王华^a、张俊梅);中南大学湘雅医院(陈晨、何芳、毛蕾蕾、彭镜^a、王颖、杨丽芬、尹飞^a、张慈柳);遵义医科大学附属医院(田茂强);^a为核心专家

指南方法学组:兰州大学健康数据科学研究院 兰州大学循证医学中心 世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心(陈耀龙、孟敏、任梦娟)

秘书组:中南大学湘雅医院(陈施梦、彭盼、潘邹、Kessi Miriam Barakael、陈柏谕、王国丽);北京大学第一医院(张捷)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- Palmer EE, Howell K, Scheffer IE. Natural history studies and clinical trial readiness for genetic developmental and epileptic encephalopathies[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(3):1432-1444. DOI: 10.1007/s13311-021-01133-3.
- Ware TL, Huskins SR, Grinton BE, et al. Epidemiology and etiology of infantile developmental and epileptic encephalopathies in Tasmania[J]. *Epilepsia Open*, 2019, 4(3):504-510. DOI: 10.1002/epi4.12350.
- 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf.
- World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4):250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II : advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839-842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- Center for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. (2009-03) [2021-06-14]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West syndrome in children [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(5): 744-754. DOI: 10.1345/aph.1R535.
- Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: a network meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(2):297-314. DOI: 10.1111/epi.13981.
- Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (6):CD001770. DOI: 10.1002/14651858.CD001770.pub3.
- 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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2011.04.007.
- Li S, Zhong X, Hong S, et al. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(5): 575-580. DOI: 10.1111/dmcn.14452.
- Chang YH, Chen C, Chen SH, et al. Effectiveness of corticosteroids versus adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(11):2270-2281. DOI: 10.1002/acn3.50922.
- 罗可人, 唐军, 母得志. 泼尼松龙与促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症的Meta分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(7):656-662. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.07.008.
- Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M, Gaínza-Lein M, et al. Cost-effectiveness of adrenocorticotrophic hormone versus oral steroids for infantile spasms[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(2):347-357. DOI: 10.1111/epi.16799.
- Rajpurohit M, Gupta A, Madaan P, et al. Safety, feasibility and effectiveness of pulse methylprednisolone therapy in comparison with intramuscular adrenocorticotrophic hormone in children with West syndrome[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(7): 663-667. DOI: 10.1007/s12098-020-03521-7.
- 陈彦, 陈黎, 吴涛, 等. 促皮质激素治疗大田原综合征的疗效观察[J]. *儿科药学杂志*, 2008, 14(4):14-16.
- 杨志仙, 杨晓彤, 张月华, 等. 大田原综合征 15 例临床及脑电图特征分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(3): 190-194.
- Saito H, Hoshino H, Kato M, et al. Paternal mosaicism of an STXBP1 mutation in OS[J]. *Clin Genet*, 2011, 80(5): 484-488. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01575.x.
- Absoud M, Parr JR, Halliday D, et al. A novel ARX phenotype: rapid neurodegeneration with Ohtahara syndrome and a dyskinetic movement disorder[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(3): 305-307. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03470.x.
- Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Gómez-Lado C, et al. Respiratory chain complex I deficiency in an infant with Ohtahara syndrome[J]. *Brain Dev*, 2009, 31(4): 322-325. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.05.009.
- Giordano L, Sartori S, Russo S, et al. Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(12):3133-3137. DOI: 10.1002/ajmg.a.33701.
- Al-Futaisi A, Banwell B, Ochi A, et al. Hidden focal EEG seizures during prolonged suppressions and



- high-amplitude bursts in early infantile epileptic encephalopathy[J]. Clin Neurophysiol, 2005, 116(5): 1113-1117. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.12.010.
- [25] Fusco L, Pachatz C, Di Capua M, et al. Video/EEG aspects of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts (Ohtahara syndrome) [J]. Brain Dev, 2001, 23(7): 708-714. DOI: 10.1016/s0387-7604(01)00280-7.
- [26] 王颖, 马玉平, 陈云, 等. 大田原综合征一例[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4):304-305.
- [27] 颜冬润. 拉莫三嗪联合 ACTH 治疗大田原综合征 1 例[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(12): 900. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2011.12.010.
- [28] Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome[J]. Epilepsia, 2011, 52 Suppl 5: 3-9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x.
- [29] 黄铁栓, 朱金兰, 胡雁, 等. 甲基泼尼松龙冲击治疗 Lennox-Gastaut 综合征合并睡眠期癫痫性脑电持续状态[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(3):231-232. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8830.2005.03.011.
- [30] Yamatogi Y, Ohtsuka Y, Ishida T, et al. Treatment of the Lennox syndrome with ACTH: a clinical and electroencephalographic study[J]. Brain Dev, 1979, 1(4): 267-276. DOI: 10.1016/s0387-7604(79)80041-8.
- [31] Nickels K, Kossoff EH, Eschbach K, et al. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Doose syndrome): clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort[J]. Epilepsia, 2021, 62(1):120-127. DOI: 10.1111/epi.16752.
- [32] Tang S, Addis L, Smith A, et al. Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures[J]. Epilepsia, 2020, 61(5): 995-1007. DOI: 10.1111/epi.16508.
- [33] Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood[J]. Neuropediatrics, 2002, 33(3):122-132. DOI: 10.1055/s-2002-33675.
- [34] Kubota M, Ozawa H, Kaneko K, et al. A magnetoencephalographic study of astatic seizure in myoclonic astatic epilepsy[J]. Pediatr Neurol, 2004, 31(3): 207-210. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.01.007.
- [35] van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases[J]. Epilepsia, 2015, 56(11): 1738-1746. DOI: 10.1111/epi.13128.
- [36] Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep[J]. Epilepsia, 2009, 50 Suppl 7: 68-72. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02224.x.
- [37] Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep[J]. Pediatr Neurol, 2005, 32(5): 300-306. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.006.
- [38] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0.
- [39] Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364(9447): 1773-1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17400-X.
- [40] Angappan D, Sahu JK, Malhi P, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of oral zonisamide therapy in comparison with intramuscular adrenocorticotropic hormone therapy in infants with West syndrome[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23(1):136-142. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.09.006.
- [41] O'Callaghan F, Edwards SW, Alber FD, 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.



·作者须知·

关于中华儿科杂志启用新版远程稿件管理系统的通知

2019年1月7日起,中华儿科杂志启用新版远程稿件管理系统。以下4种方式均可进入远程稿件管理系统。

1. 中华医学杂志社远程稿件管理系统网址: <http://cmaes.medline.org.cn>, 作者可随时查阅到稿件处理情况。
2. 中华儿科杂志网址: <http://www.cmaped.org.cn>, 导航

栏的“投稿/审稿”栏目接受投稿。

3. 中华医学网网址: <http://medline.org.cn>, 首页的“中华医学杂志系列期刊投审稿系统”版块接受投稿。
4. 中华医学网网址: <http://www.cma.org.cn>, 首页“在线服务”下的“期刊在线投/审稿”版块接受投稿。