

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.001

神经系统疾病专题·讲座

热性惊厥诊治相关问题

蒋莉 袁萍

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 重庆 400014)

[摘要] 热性惊厥是儿童时期常见的神经系统疾病之一, 是惊厥最常见的原因, 一般预后良好。近年来的研究对于热性惊厥诊断和治疗的诸多问题, 包括热性惊厥的定义、临床诊断及评估、药物治疗和预防等方面有一些新的认识。临床医生应认识热性惊厥及相关癫痫综合征的相关性及鉴别, 也要注意避免过度检查和过度治疗。与患者家长的良好沟通与宣教也是诊治的重点。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 539-542]

[关键词] 热性惊厥; 癫痫; 诊断; 治疗; 儿童

Febrile seizures: some issues related to the diagnosis and treatment

JIANG Li, YUAN Ping. Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Email: dr_jiangli@126.com)

Abstract: Febrile seizures are the most common convulsive disorder and one of the most common nervous system diseases in childhood. Generally, the prognosis is good. Recent studies have revealed a greater understanding about many issues related to the diagnosis and treatment of febrile seizures, including the definition of febrile seizures, clinical diagnosis and evaluation, drug treatment, and prevention. Clinicians should note the association between febrile seizures and epilepsy syndromes. Excessive examination and treatment for patients should be avoided. Effective communication with the parents of patients and health education are also the key points of diagnosis and treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 539-542]

Key words: Febrile seizures; Epilepsy; Diagnosis; Treatment; Child

热性惊厥 (febrile seizures, FS) 是儿童时期最常见的惊厥性疾病, 人群患病率为 2%~14%^[1]。FS 具有不同的临床分型和特征, 它不属于癫痫性疾病, 但系在特定年龄段由特殊原因诱发的综合征, 且与癫痫发生具有确切的相关性。在某种程度上看, FS 属于排除诊断性疾病, 尤其应该与颅内感染进行鉴别, 同时需要注意某些癫痫综合征早期可能以 FS 起病, 因此, 临床上在 FS 的诊断中应该注意一些问题。

1 FS 的定义

FS 是儿童时期年龄依赖性的疾病, 迄今为止, 有关其定义尚存争议, 主要集中在首发惊厥的年龄, 如 1993 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 将 FS 定

义为: >1 个月的患儿在发热状态下出现抽搐, 且排除中枢神经系统感染和急性电解质失衡以及非发热状态的抽搐。在 2011 年美国儿科学会 (AAP) 发表临床实践指南中, FS 定义为: 6 个月婴儿至 5 岁的儿童, 在发热状态下出现的惊厥发作 (体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$), 没有中枢神经系统感染的证据和明确的病因, 也没有无热惊厥的病史^[2]。由此可见, 在特定年龄期, 发热伴惊厥的患儿, 只有除外颅内感染和其他原因导致的惊厥发作, 才能诊断为 FS。

FS 通常发生于发热 24 h 内, 其中多达 21% 的 FS 发生于发热 1 h 内。尤应注意的是, 部分 FS 以惊厥为首发症状, 据文献报道此类病人可以占到 FS 患儿的 25%~50%^[3]。发热 3 d 或以后才出现的惊厥发作, 一般不应该再考虑 FS, 而应寻找其

[收稿日期] 2014-12-23; [接受日期] 2015-01-20

[作者简介] 蒋莉, 女, 博士, 教授。

他导致惊厥发作的原因。

2 FS 诊断中的问题

2.1 临床分类

由于具有不同临床特征的 FS 发作，其预后存在明显的不同，因此，按临床特征的不同，将 FS 分为单纯性热性惊厥（simple febrile seizure, SFS）和复杂性热性惊厥（complex febrile seizure, CFS）。SFS 必须满足以下 4 个条件：（1）惊厥呈全面性发作，大多数为全面性的强直-阵挛发作；（2）发作具有自限性，表现为短时程发作（ $<15\text{ min}$ ）；（3）一次热程中一般只有一次惊厥发作；（4）惊厥发作后，不遗留异常神经系统体征。与此不同，具有以下任一种特征的 FS 发作，称为 CFS：（1）惊厥发作持续时间长，超过 15 min ；（2）一次热程中或发病 24 h 内多次抽搐发作；（3）呈局限性惊厥发作，可表现为以下特征的局灶性发作：有阵挛和（或）强直成分；失张力发作；从一侧开始，继发或无全身性发作；头和（或）眼偏向一侧；发作后存在暂时性肢体运动障碍。

由于大脑发育不成熟，儿童时期容易发生长时程惊厥发作，有人也按惊厥发作的持续时间进一步对 CFS 进行分类，将惊厥发作持续 15 min 以上的 CFS 称为长时程热性惊厥（prolonged febrile seizure, PFS）。惊厥发作持续 30 min 以上的 CFS 为热性惊厥持续状态（febrile status seizure, FSE）。值得注意的是， $5\%\sim 9\%$ 的 FS 患儿可以出现 FSE；儿童期惊厥持续状态的患儿中， 25% 的原因是 FSE，有报道在 $1\sim 2$ 岁儿童的惊厥持续状态中，FSE 占到 $2/3$ ^[2]。

2.2 辅助检查

大多数的 FS 都不需要住院治疗。然而，必须注意的是 FS 属于除外性诊断，因此，对有诊断质疑的患儿，应进行相应检查明确惊厥原因。意大利抗癫痫协会热性惊厥处理指南提出，有以下情况的发热伴惊厥患儿需要收治住院：不能除外正在进行的发作是中枢神经系统感染等其他疾病症状时；年龄小于 18 个月的首次发热性惊厥发作；CFS 患儿；无明确的 FS 家族史的患儿。

腰椎穿刺进行脑脊液检查是排除颅内感染性疾病的主要方法，临床医生应该把握发热伴惊厥患

儿腰椎穿刺的指征，目前已对此达成一致意见^[4-6]：对 <12 月龄的儿童，在首次 FS 后强烈建议进行腰椎穿刺以排除颅内感染，尤其是已经使用抗生素治疗者，因为抗生素的治疗有可能掩盖颅内感染的临床症状；对 $12\sim 18$ 月龄的患儿，也应考虑腰椎穿刺，因为这个年龄段的儿童脑膜炎症状也可能不典型。对于 >18 月龄的儿童，在出现脑膜炎的临床体征和症状时，或者如果病史和（或）体检提示颅内感染时，需要进行腰椎穿刺检查。

对于发作期 FS 患儿，不管是 SFS、CFS、PFS 还是 FSE，通常都不需要进行脑电图检查来评估病情^[3,7]。即使脑电图的结果不正常，脑电图也不能预测 FS 是否复发或继发癫痫。FS 发生后的 2 周内脑电图监测中，往往在后头部出现非特异性慢波。因此，如果需要做脑电图，则应该安排在惊厥发作 2 周后，或在发生 2 周后复查。随访期内，SFS 一般没有脑电图检查的指征，对于有癫痫危险因素的 CFS 常常需要随访脑电图，而 PFS 或 FSE 则需常规随访脑电图情况。因此脑电图检查应该在高度怀疑癫痫时才需要，应当用以界定癫痫的类型，而不是预测其发生与否。脑电图监测应该按照国际指南，至少监测 30 min ，包括清醒脑电图和睡眠脑电图。

对于 SFC 的患儿，不建议进行 CT 或 MRI 检查。对于 CFS 的病例，需要根据个体情况具体分析，如果有提示颅内占位或出血的症状或体征时，则需要发作期完善头颅 CT 检查。另外，发生 FSE 患者的海马可能发生急性肿胀，并随后逐渐发生海马萎缩，从而有发生颞叶癫痫的风险，故这些患者应该常规随访头颅 MRI 检查^[8]。

3 有关 FS 复发的预测

FS 患儿首次发作后有近 30% 再发，两次或以上的发作后有 50% 可能再发。近年来有很多关于 FS 复发危险因素的研究，笔者曾总结预测 FS 复发的危险因素有^[9]：（1）首次发作年龄 ≤ 15 个月或 18 个月。首发年龄 <12 个月者，以后至少有 50% 出现 1 次复发；首发年龄超过 12 个月，复发的概率为 30% 。（2）一级亲属有 FS 病史，尤其是母系亲属有 FS 病史的患儿复发的概率高。（3）首次发作时相对低体温。发生 FS 时体温越高，再发

率越低。有报道体温 38.3℃、39.4℃和 40.5℃时发生惊厥的 FS 患儿, 1 年之内 FS 的再发率分别为 42%、29% 和 12%。(4) FS 发作前的热程较短。惊厥前发热时间越短, 惊厥的再发率越高。有研究表明, 发热 1 h 内、1~24 h 和 24 h 以后发生 FS 者, 其 FS 再发率分别为 44%、23% 和 13%。

AAP 实践指南中预测 FS 复发的危险因素有^[2]:

- (1) 首发年龄小 (≤ 15 个月);
- (2) 一级亲属有 FS 史;
- (3) CFS;
- (4) 低体温时出现发作;
- (5) 发作前发热时间短 (≤ 1 h)。无上述危险因素者, 复发率 14%; 有 1、2 个危险因素者, 复发率为 23%、32%; 有 3 和 4 个危险因素者, 复发率 80%~100%。Nelson 儿科学(第 19 版)中提出预测 FS 复发的主要和次要危险因素^[10], 其中主要因素包括: (1) 年龄 <1 岁; (2) 发热持续时间 <24 h; (3) 发热温度 38~39℃。次要因素有: (1) FS 家族史; (2) 癫痫家族史; (3) CFS; (4) 日托儿童; (5) 男性; (6) 血清钠水平降低。无危险因素患儿的复发风险约为 12%, 有 1 种危险因素者复发风险约 25%~50%, 有 2 种危险因素者复发风险为 50%~59%, 有 3 种或多种危险因素者则为 73%~100%。

4 FS 与癫痫的相关性

FS 后癫痫患病率为 2%~7%, 是正常人群 2~10 倍; 癫痫病人中 10%~15% 有 FS 病史。不同报道中 FS 后发生至少一次无热惊厥的概率为 0.25%~33%, 与随访时间的长短有关^[11]。目前研究对于 FS 患儿继发癫痫的主要危险因素仍支持既往观点^[12]: (1) 神经系统发育异常; (2) 一级亲属有特发性或遗传性癫痫病史; (3) CFS。无上述危险因素者, 7 岁时患癫痫的可能性为 1%, 有 1 个危险因素者为 2%, 有 2、3 个危险因素者为 10%。另外, 发作前发热时间短以及 FS 发作次数多也是继发癫痫的危险因素。

一些以 FS 起病的癫痫综合征, 早期可呈现 FS 表现, 随病程发展, 逐渐显现“异样”的临床与脑电图表现, 需引起重视。回顾性分析显示, 既往有 FS 病史的癫痫综合征有: 难治性内侧颞叶癫痫 (80%)、颞叶癫痫 (25%)、儿童失神性癫

痫 (20%)、特发性儿童良性枕叶癫痫 (17%)、肌阵挛-站立不能发作性癫痫 (11%~28%)、少年肌阵挛性癫痫 (5%~10%)、Lennox-Gastaut 综合征 (8%)、伴中央颞区棘波的良性儿童癫痫 (8%)、其他新皮层癫痫 (8%)^[1]。Dravet 综合征和全面性癫痫伴热性惊厥附加症 (GEFS+) 也与 FS 具有确切的相关性。尤应注意的是, 部分癫痫综合征, 早期可以表现为 FS, 逐渐呈现出其他特殊的临床特征, 在诊断中应该引起重视。

Dravet 综合征是一种罕见的早发性、持续性和严重的癫痫脑病, 大部分的病例与离子通道基因 SCN1A 缺陷有关。其患病率为 1/40000~1/20000, 占 1 岁前癫痫病例的 3%~5%, 3 岁以内癫痫的 7%。男性患病多于女性, 男女的患病比例为 2:1。大约 30% 的 Dravet 综合征有癫痫或 FS 的家族史。典型的 Dravet 综合征多于生后 6 个月左右起病, 病前发育正常。首次惊厥发作常是 FS, 以长时程、全面性或偏侧阵挛性热性惊厥为特征, 以后出现多种癫痫发作表型, 包括肌阵挛、不典型失神、局灶性发作等。癫痫发作常持续存在热敏性, 表现为癫痫持续状态, 并伴有进行性精神运动发育落后、步态异常和协调障碍。脑电图检查早期可能正常, 渐出现全面性、局灶性或多灶性异常。Dravet 综合征一般对治疗耐药, 预后不良, 病死率 15%。由此可见, Dravet 综合征与 FS 的早期鉴别对于疾病的处理及预后判断非常重要^[13]。有研究提出根据不同临床特征在 Dravet 综合征中的重要性, 对其进行危险度评分, 达到一定的危险度积分, 预示 Dravet 综合征的可能性, 具体的临床特征和评分为^[14]: FS 首发年龄 ≤ 7 个月 (2 分), 1 岁之内惊厥次数 ≥ 5 次 (3 分), 惊厥持续 >10 min (3 分), 偏侧惊厥 (3 分), 部分性发作 (1 分), 肌阵挛发作 (1 分), 热水诱发的发作 (2 分), SCN1A 错义突变 (1 分), SCN1A 截断突变 (2 分)。判断发生 Dravet 综合征的高风险临界值为临床积分 ≥ 6 分。Xu 等^[15]分析 SCN1A 基因突变阳性的 Dravet 综合征的早期临床特点发现, 当患儿具备 2 条或 2 条以上 CFS 特点时, 应高度怀疑 Dravet 综合征, 应尽早进行 SCN1A 基因突变筛查以指导临床选择合适的抗癫痫药物。

5 有关 FS 的治疗

FS 多为自限性惊厥发作, 基于药物可能出现的不良反应以及缺乏长期疗效的证据, 通常对于首次或多次 SFS 的患儿, 不推荐进行连续的或间歇性的抗癫痫治疗^[16]。应该告知家长, SFS 并没有远期的不良后果, 同时也应告知家长关于 FS 复发及癫痫复发的风险, 指导他们如何处理急性发作以及观察发作后状态。

大多数的 FS 呈短时程、单次发作, 可以不予止惊治疗。若惊厥发作持续时间 >5 min, 则需要尽快使用药物止惊。直肠使用地西洋简单快速、安全有效, 是长时程 FS 发作的一线治疗。在不能或者难以马上建立静脉通道的情况下, 咪达唑仑肌肉注射也具有很好的止惊效果。对于 FSE 的病例, 需要静脉用药积极止惊, 并密切监护发作后状态。

对于 PFS、FSE、CFS 等具有复发危险的患儿或 SFS 多次发作致家长紧张的病例, 也可以考虑间歇期用药, 即在发热性疾病期间断口服或直肠使用地西洋。据当前已知的研究数据, 是否进行抗癫痫治疗并不改变未来发生癫痫的概率^[17]。只有对于预测为癫痫高风险的患儿, 才考虑进行长期抗癫痫治疗。

退热药可以减少患儿的不适和家长的焦虑, 但不会降低 FS 复发的风险^[18]。因此应告知家长不必过分积极地使用退热药物。

在处理惊厥的同时应积极查找发热的病因, 有时病因治疗要比控制惊厥的发作更为重要, 应依据诊断过程中拟定或确定的病因, 制定相应的治疗方案, 积极治疗, 以防止惊厥的反复发作。

综上所述, FS 属于除外性诊断, 尤其应注意与颅内感染的鉴别。对有 FS 病史或家族史的患儿, 一定警惕和告知家属复发的可能性。对于“异样”的 FS 患儿, 需高度警惕特殊的癫痫综合征。有效治疗在于明确病因和良好的医患沟通。

[参 考 文 献]

[1] Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(7): 421-430.

[2] Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, et al. Febrile seizures[J]. *Pediatr Ann*, 2013, 42(12): 249-254.

[3] Leung AK, Robson WL. Febrile seizures[J]. *J Pediatr Health Care*, 2007, 21(4): 250-205.

[4] Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(1): 62-69.

[5] Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, et al. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 6-12.

[6] Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(2): 389-394.

[7] Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, et al. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(8): 911-918.

[8] Provenzale JM, Barboriak DP, VanLandingham K, et al. Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(4): 976-983.

[9] 袁萍, 蒋莉. 再谈热性惊厥预后与防治研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 19(2): 101-103.

[10] Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*[M]. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013: 2017-2018.

[11] Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(11): 610-621.

[12] 蒋莉. 高热惊厥预后与防治的研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 1999, 14(1): 51-52.

[13] Millichap JJ, Koh S, Laux LC, et al. Child neurology: Dravet syndrome: when to suspect the diagnosis[J]. *Neurology*, 2009, 73(13): e59-62.

[14] Hattori J, Ouchida M, Ono J, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 626-633.

[15] Xu X, Zhang Y, Sun H, et al. Early clinical features and diagnosis of Dravet syndrome in 138 Chinese patients with SCN1A mutations[J]. *Brain Dev*, 2014, 36(8): 676-681.

[16] Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, et al. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17(6): 585-588.

[17] Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(9): 769-779.

[18] Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(9): 799-804.

(本文编辑: 邓芳明)