

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2303123

疫情专栏

Omicron 变异株感染导致儿童热性惊厥的临床特征分析

张建昭 刘子奇 钟倬堂 彭晓音 杨圣海 冯硕 姬辛娜 杨健

(首都儿科研究所附属儿童医院神经内科, 北京 100020)

[摘要] **目的** 分析儿童感染 Omicron 变异株后发生热性惊厥的临床特征。**方法** 回顾性收集 2022 年 12 月 1—31 日 (Omicron 变异株流行期间, 设为 Omicron 组) 和 2021 年同期 (非 Omicron 组) 就诊于首都儿科研究所附属儿童医院神经内科热性惊厥患儿的临床资料, 分析比较两组患儿的临床特征。**结果** Omicron 组 381 例, 男性 250 例, 女性 131 例, 平均年龄 (3.2 ± 2.4) 岁。非 Omicron 组 112 例, 男性 72 例, 女性 40 例, 平均年龄 (3.5 ± 1.8) 岁。Omicron 组人数明显增多, 是非 Omicron 组的 3.4 倍。Omicron 组 1 岁~和 6~10.83 岁两个年龄段患儿占比高于非 Omicron 组, 4 岁~和 5 岁~两个年龄段患儿占比低于非 Omicron 组 ($P < 0.05$)。Omicron 组丛集性发作和惊厥持续状态比例高于非 Omicron 组 ($P < 0.05$)。热性惊厥复发患儿中, Omicron 组 6~10.83 岁占比高于非 Omicron 组, 3 岁~、4 岁~、5 岁~占比低于非 Omicron 组 ($P < 0.05$)。**结论** 儿童感染 Omicron 变异株后热性惊厥的特征是年龄范围更广, 在一次发热病程中丛集性发作和惊厥持续状态的比例增加。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (6): 595-599]

[关键词] 热性惊厥; Omicron 变异株; 儿童

Clinical features of children with febrile seizures caused by Omicron variant infection

ZHANG Jian-Zhao, LIU Zi-Qi, ZHONG Zhuo-Tang, PENG Xiao-Yin, YANG Sheng-Hai, FENG Shuo, JI Xin-Na, YANG Jian. Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to the Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Yang J, Email: yangjian1306@sina.com)

Abstract: Objective To study the clinical features of children with febrile seizures after Omicron variant infection. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of children with febrile seizures after Omicron variant infection who were admitted to the Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to the Capital Institute of Pediatrics, from December 1 to 31, 2022 (during the epidemic of Omicron variant; Omicron group), and the children with febrile seizures (without Omicron variant infection) who were admitted from December 1 to 31, in 2021 were included as the non-Omicron group. Clinical features were compared between the two groups. **Results** There were 381 children in the Omicron group (250 boys and 131 girls), with a mean age of (3.2±2.4) years. There were 112 children in the non-Omicron group (72 boys and 40 girls), with a mean age of (3.5±1.8) years. The number of children in the Omicron group was 3.4 times that in the non-Omicron group. The proportion of children in two age groups, aged 1 to <2 years and 6-10.83 years, in the Omicron group was higher than that in the non-Omicron group, while the proportion of children in two age groups, aged 4 to <5 years and 5 to <6 years, was lower in the Omicron group than that in the non-Omicron group ($P < 0.05$). The Omicron group had a significantly higher proportion of children with cluster seizures and status convulsion than the non-Omicron group ($P < 0.05$). Among the children with recurrence of febrile seizures, the proportion of children aged 6-10.83 years in the Omicron group was higher than that in the non-Omicron group, while the proportion of children aged 3 years, 4 years, and 5 years in the Omicron group was lower than that in the non-Omicron group ($P < 0.05$). **Conclusions** Children with febrile seizures after Omicron variant infection tend to have a wider age range, with an increase in the proportion of children with cluster seizures and status convulsion during the course of fever.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(6): 595-599]

Key words: Febrile seizure; Omicron variant; Child

[收稿日期] 2023-03-24; [接受日期] 2023-05-11

[作者简介] 张建昭, 男, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 杨健, 男, 主任医师。Email: yangjian1306@sina.com。

儿童在感染发热后容易发生热性惊厥 (febrile seizure, FS), 既往研究发现多数儿童 FS 是由人疱疹病毒 6 型、鼻病毒、流感病毒、腺病毒和肠道病毒等感染引起^[1], 其临床特征较为明确。近几年流行的新型冠状病毒对神经系统损害的研究报道逐渐增多^[2]。2022 年 12 月, 北京地区儿童感染 Omicron 变异株的人数明显增加, 很多儿童在 Omicron 变异株感染后出现 FS, 关于 Omicron 变异株感染后 FS 的临床特征在世界范围内有少数病例报道^[3-4], 临床特征尚不明确。我院的儿童患者来自北京各个区县, 可以代表北京地区 Omicron 变异株感染导致的儿童 FS 的临床特征。故本研究通过对大样本 FS 患儿的临床特征进行分析, 以便充分了解 Omicron 变异株感染后 FS 的临床特点, 为本类患儿的诊疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2022 年 12 月 1—31 日在首都儿科研究所附属儿童医院神经内科门诊诊断为 FS、明确存在 Omicron 变异株感染的患儿为 Omicron 组; 同时选取 2021 年 12 月 1—31 日诊断为 FS、未感染 Omicron 变异株的患儿为非 Omicron 组。FS 诊断标准^[5]: 在上呼吸道感染或机体疾病的初期, 体温在 38℃ 以上时突然出现惊厥, 排除中枢神经系统感染、中毒性脑病、癫痫、急性中毒、全身代谢紊乱和其他导致惊厥的器质性 or 代谢性疾病。FS 复发的定义^[5]: 截至就诊日期, 存在 ≥2 次 FS 发作的患儿。Omicron 组患儿未排除合并其他病原感染。本研究获我院医学伦理委员会审批 (批件号: SHERLLM2023038), 患儿家属签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

临床资料通过病例收集和电话随访获得, 包括惊厥发生年龄、性别、既往 FS 病史、FS 家族史、惊厥发作类型、丛集性发作 (12 h 内发作次数 ≥2 次)、惊厥持续状态 (惊厥持续时间 ≥5 min) 等。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行统计学分析。计数资料以例数和百分率或构成比 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 FS 患儿临床特征的比较

Omicron 组共纳入 381 例, 惊厥发生年龄范围 0.08~10.83 岁; 非 Omicron 组 112 例, 惊厥发生年龄范围 0.75~10.33 岁。两组患儿均无癫痫家族史和智力运动发育迟缓病史。Omicron 组人数明显增多, 是非 Omicron 组的 3.4 倍。两组患儿性别构成、惊厥发生年龄、FS 家族史、既往 FS 史、部分性发作方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Omicron 组 FS 患儿丛集性发作和惊厥持续状态比例高于非 Omicron 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 FS 患儿临床特征的比较

临床特征	非 Omicron 组 (<i>n</i> =112)	Omicron 组 (<i>n</i> =381)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男性 [例(%)]	72(64.3)	250(65.6)	0.068	0.795
惊厥发生年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	3.5 ± 1.8	3.2 ± 2.4	1.122	0.271
FS 家族史 [例(%)]	11(9.8)	34(8.9)	0.084	0.772
既往 FS 史 [例(%)]	43(38.4)	117(30.7)	2.331	0.127
部分性发作 [例(%)]	10(8.9)	22(5.8)	1.419	0.234
丛集性发作 [例(%)]	18(16.1)	156(40.9)	23.450	<0.001
惊厥持续状态 [例(%)]	4(3.6)	52(13.6)	-	0.002

注: [FS] 热性惊厥。

2.2 两组 FS 患儿年龄的分布情况

Omicron 组 1 岁~和 6~10.83 岁两个年龄段患儿占比高于非 Omicron 组, 4 岁~和 5 岁~两个年龄段患儿占比低于非 Omicron 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 FS 患儿年龄的分布情况 [例 (%)]

年龄范围 (岁)	非 Omicron 组 (<i>n</i> =112)	Omicron 组 (<i>n</i> =381)	χ^2 值	<i>P</i> 值
0~	3(2.7)	25(6.6)	-	0.162
1~	23(20.5)	123(32.3)	5.731	0.017
2~	26(23.2)	96(25.2)	0.183	0.669
3~	20(17.9)	43(11.3)	3.353	0.067
4~	15(13.4)	17(4.5)	11.370	0.007
5~	17(15.2)	16(4.2)	16.710	<0.001
6~10.83	8(7.1)	61(16.0)	5.654	0.017

2.3 两组 FS 丛集性发作患儿的比较

Omicron 组丛集性发作 1 岁~年龄段患儿比例高于非 Omicron 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组其他年龄段比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组丛集性发作 FS 患儿的年龄比较

年龄范围 (岁)	非 Omicron 组 (n=18)	Omicron 组 (n=156)	χ^2 值	P 值
0~	0(0)	10(6.4)	-	0.602
1~	1(5.6)	54(34.6)	-	0.011
2~	7(38.9)	47(30.1)	0.413	0.579
3~	4(22.2)	15(9.6)	-	0.114
4~	2(11.1)	5(3.2)	-	0.155
5~	1(5.6)	4(2.7)	-	0.425
6~10.83	3(16.7)	21(13.5)	-	0.718

2.4 Omicron 组 FS 惊厥持续状态患儿年龄的分布情况

Omicron 组中 52 例 (13.6%) FS 患儿发生惊厥持续状态，通过对年龄的分布分析发现，2 岁~的占比最高 (13/381, 3.4%)，其次是 3 岁~ (10/381, 2.6%)，见图 1。

2.5 两组 FS 复发患儿年龄的分布情况

非 Omicron 组复发 (既往有 FS 病史) 的患儿为 43 例 (38.4%)，Omicron 组复发的患儿为 117 例 (30.7%)，两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Omicron 组复发患儿 6~10.83 岁占比高于非 Omicron 组，3 岁~、4 岁~、5 岁~ 占比低于非 Omicron 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组其他年龄段比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

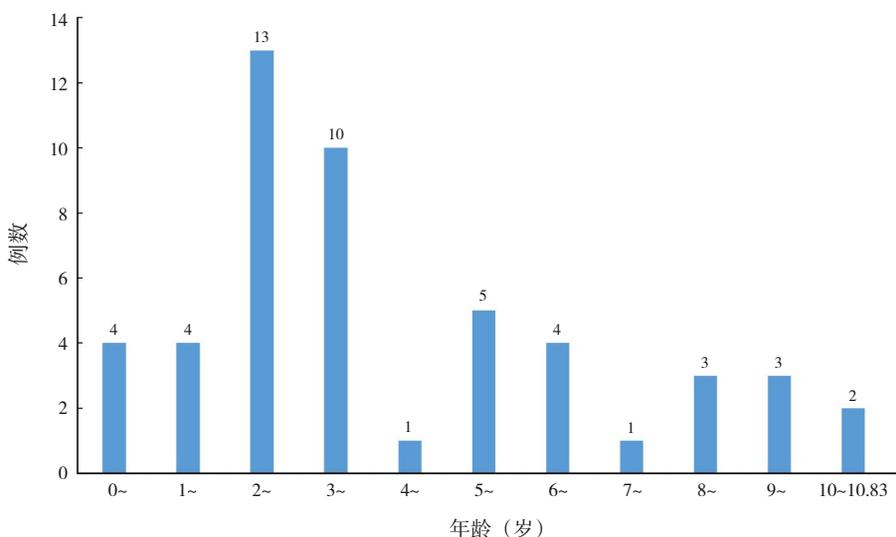


图 1 Omicron 组 FS 惊厥持续状态患儿年龄的分布情况

表 4 两组 FS 复发患儿的年龄比较

年龄范围 (岁)	非 Omicron 组 (n=43)	Omicron 组 (n=117)	χ^2 值	P 值
0~	1(2.3)	0(0)	-	0.269
1~	6(14.0)	21(17.9)	0.358	0.549
2~	7(16.3)	35(29.9)	3.020	0.083
3~	11(25.6)	12(10.3)	6.000	0.014
4~	7(16.3)	7(6.0)	4.175	0.041
5~	9(20.9)	7(6.0)	7.806	0.005
6~10.83	2(4.7)	35(29.9)	-	<0.001

3 讨论

Omicron 变异株是 2021 年 12 月以来国内外主要流行的新型冠状病毒变异株，虽然致病力低，但具有很强的传染性。北京自 2022 年 12 月感染 Omicron 变异株的病例增多，作为北京地区的三级甲等儿童医院，我们医院接收了北京各个地区很多感染 Omicron 变异株的儿童患者。仅 2022 年 12 月就诊于我院神经内科的 FS 患儿达 381 例，是

2021 年同期 FS 患儿例数的 3.4 倍, 和之前的报道^[6]相似。也有研究表明新型冠状病毒流行期间, 在急诊室的 FS 患儿较之前减少, 主要与戴口罩等疫情防控措施的实施有关^[7]。

既往国内外尚无大样本对 Omicron 变异株感染相关 FS 临床特征的总结。本研究通过对这些 FS 患儿进行临床特征分析发现, Omicron 变异株感染导致的 FS 在临床特征上与既往 FS 存在差异, 主要表现为年龄分布范围增大, 丛集性惊厥发作和惊厥持续状态比例升高, 复发的年龄段也存在差异。这些研究结论增加了临床医师对 FS 临床特征的新认识。

新型冠状病毒感染后可出现严重的脑炎、急性坏死性脑病和吉兰-巴雷综合征等^[8]。FS 是儿童时期常见的神经系统疾病之一, 是儿童惊厥最常见的原因, 患病率为 3%~5%^[9]。新型冠状病毒也可导致 FS, 新型冠状病毒感染后 FS 的机制存在多个方面, 其中较为重要的是免疫因子风暴^[10]。免疫性介质是重要因素之一, 新型冠状病毒感染后 FS 患者血液循环中的白细胞介素-6 升高较为明显, 白细胞介素-6 与发热密切相关, 升高的白细胞介素-6 是 FS 的重要发病机制^[11-12]。

本研究针对 Omicron 组和非 Omicron 组 FS 患儿的年龄对比发现, Omicron 组 1 岁~和 6~10.83 岁的儿童占比高于非 Omicron 组, 提示 Omicron 变异株感染导致的 FS 出现了年龄分布范围的增大, 小年龄段和大于 6 岁的儿童出现 FS 的比例较高, 本结果可能会改变关于 FS 年龄上限的定义。目前国内外尚未见到类似报道。

丛集性发作和惊厥持续状态多用于描述惊厥发作的临床特征。本研究发现, Omicron 组 FS 丛集性发作比例高于非 Omicron 组, 既往没有关于 Omicron 变异株感染导致丛集性发作的报道。关于惊厥持续状态, 本研究发现 Omicron 变异株感染后有 13.6% 存在惊厥持续状态, 高于非 Omicron 组。新型冠状病毒引起的惊厥持续状态也有报道, 其发生率为 6.8%^[3]。本研究惊厥持续状态比例高的原因, 考虑与感染的病毒类型不同有关, 也可能和惊厥持续状态的定义不同有关。

FS 首次发作的复发率为 30%~40%, 多数患儿会在发病后 1 年内复发, 一次热程 ≥ 2 次发作的复发率为 50%。复发的风险包括: 初次惊厥年龄 < 18 月龄、发作前发热时间 < 1 h、一级亲属有 FS 史、低热时出现发作等^[13]。本研究将就诊时 FS ≥ 2 次的发

作定义为复发, 结果显示 Omicron 组复发患儿 6~10.83 岁占比高于非 Omicron 组, 原因考虑为大于 6 岁的患儿在 Omicron 组 6~10.83 岁患儿占比高有关。Omicron 组复发患儿 3 岁~、4 岁~、5 岁~占比低于非 Omicron 组。关于 Omicron 变异株感染与 FS 复发的关系既往尚无相关报道。减少复发最好的方法是预防发热, 对于 Omicron 的预防主要采取疫苗接种、合适的口罩、保持社交距离、室内通风、避免聚集和手部卫生等措施^[14]。根据流行病学和本研究中 FS 的临床特征, 及时检测 Omicron 变异株可早期明确 FS 的病因。

本研究回顾性分析了 Omicron 变异株感染导致的儿童 FS 的临床特征, 不足之处在于没有完全除外合并其他病原感染的可能, 因为可能一部分患儿存在多个病原的合并感染^[15]。

综上所述, 本研究通过对大样本 Omicron 变异株感染导致的儿童 FS 的临床特征进行分析, 充分认识了 FS 的特征, 即 Omicron 变异株导致的儿童 FS 增大了年龄的分布, 且丛集性发作和惊厥持续状态较多。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Han JY, Han SB. Pathogenetic and etiologic considerations of febrile seizures[J]. Clin Exp Pediatr, 2023, 66(2): 46-53. PMID: 36635899. PMCID: PMC9899550. DOI: 10.3345/cep.2021.01039.
- [2] 姜心怡, 周文浩. 新型冠状病毒肺炎对儿童神经系统的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(5): 530-535. PMID: 34020746. PMCID: PMC8140346. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2012115.
- [3] Dewiyanti L, Sumarni N, Lie JD, et al. Children with COVID-19 who manifest febrile seizure[J]. Case Rep Med, 2021, 2021: 9992073. PMID: 34239573. PMCID: PMC8241529. DOI: 10.1155/2021/9992073.
- [4] Cadet K, Boegner J, Ceneviva GD, et al. Evaluation of febrile seizure diagnoses associated with COVID-19[J]. J Child Neurol, 2022, 37(5): 410-415. PMID: 35286175. PMCID: PMC9086105. DOI: 10.1177/08830738221086863.
- [5] 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. PMID: 21285335. DOI: 10.1542/peds.2010-3318.
- [6] Smarrazzo A, Mariani R, Valentini F, et al. Three-fold increase in admissions for paediatric febrile convulsions during COVID-19

- pandemic could indicate alternative virus symptoms[J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110(3): 939-940. PMID: 33145819. DOI: 10.1111/apa.15653.
- [7] Chiu TGA, Leung WCY, Zhang Q, et al. Changes in pediatric seizure-related emergency department attendances during COVID-19: a territory-wide observational study[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(8): 1647-1651. PMID: 33248859. PMID: PMC7680012. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.11.006.
- [8] LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(5): 536-547. PMID: 33666649. PMID: PMC7936352. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
- [9] 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(10): 723-727. PMID: 27784471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.10.002.
- [10] Chegondi M, Kothari H, Chacham S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated with febrile status epilepticus in a child[J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e9840. PMID: 32953347. PMID: PMC7497292. DOI: 10.7759/cureus.9840.
- [11] Chen Q, Li M, Zhang X, et al. Association between interleukin-6 gene polymorphisms and febrile seizure risk: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(39): e17167. PMID: 31574823. PMID: PMC6775346. DOI: 10.1097/MD.00000000000017167.
- [12] Azab SF, Abdalhady MA, Almalky MA, et al. Serum and CSF adiponectin, leptin, and interleukin 6 levels as adipocytokines in Egyptian children with febrile seizures: a cross-sectional study[J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42: 38. PMID: 27068222. PMID: PMC4828849. DOI: 10.1186/s13052-016-0250-y.
- [13] Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis[J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(7): 445-450. PMID: 30932454.
- [14] 焦富勇, 马蕾. 加强儿童奥密克戎感染的防治[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(4): 345-349. PMID: 35527405. PMID: PMC9044981. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2201001.
- [15] Christy A. COVID-19: a review for the pediatric neurologist[J]. *J Child Neurol*, 2020, 35(13): 934-939. PMID: 32660309. DOI: 10.1177/0883073820939387.

(本文编辑: 王颖)