

儿童热性惊厥发病机制相关研究进展

代琛, 贾鲲鹏*

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

摘要

惊厥是一种严重危害儿童身体健康甚至危及生命安全的危急重症, 尽管对于儿童时期来说惊厥绝大多数预后是比较好的, 但仍有部分呈反复发作, 甚至会导致成人期的癫痫发作及认知功能障碍等神经系统后遗症。惊厥的发作机制及病因复杂, 儿童反复发生惊厥可能对神经系统遗留不同程度的后遗症, 甚至发展为癫痫, 因此成为目前国内外研究热点。惊厥从发病至一次病情痊愈的过程中, 给患儿、家庭及社会造成很大负担。随着医学科学研究的不断进步, 惊厥越来越引起学者们的关注, 并较多地对病因、危险因素、发病机制、预测惊厥复发指标及预后方面的规律进行了研究, 使临床医师对该类疾病的诊治有了更多认识, 现对儿童时期发生惊厥的发病机制与血清学指标的改变相关研究进展作一综述。

关键词

儿童惊厥, 发病机制, 热性惊厥, 良性惊厥, 中枢神经系统感染

Advances in Research Related to the Pathogenesis of Febrile Convulsions in Children

Chen Dai, Kunpeng Jia*

Department of Paediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

Abstract

Convulsion is a critical illness that seriously endangers children's health and even life safety. Although the vast majority of convulsions in children have a good prognosis, some still have recur-

*通讯作者。

rent seizures, and even lead to neurological sequelae such as seizures and cognitive impairment in adults. The seizure mechanism and etiology of convulsion are complex, repeated convulsions in children may leave different degrees of sequelae on the nervous system, and even develop into epilepsy, which makes it a research hotspot at home and abroad. Convulsions cause a great burden to children, families and society in the process from onset to recovery. With the continuous progress of medical scientific research, convulsion has attracted more and more attention of scholars, and more studies have been carried out on the etiology, risk factors, pathogenesis, prediction of convulsion recurrence indicators and prognosis, so that clinicians have more understanding of the diagnosis and treatment of this kind of disease. Now this paper summarizes the relevant research progress and changes of serological indexes of convulsion in childhood.

Keywords

Convulsions in Children, Pathogenesis, Febrile Seizures, Benign Convulsions, Central Nervous System Infection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

惊厥作为儿童时期的常见危急重症[1], 是由于大脑中的大量神经元一过性同步化放电导致的所涉及随意肌的不可控制的抽搐或者肌张力的改变, 可以是部分身体(局灶性)的发作, 也可以是全身性的(全面性)的发作。现惊厥相关研究中[2], 在儿童时期最常见的惊厥类型为热性惊厥(Febrile seizures, FS), 其次为癫痫(Epilepsy)、中枢神经系统感染(CNS)及良性惊厥伴轻度胃肠炎(benign convulsions associated with mild gastroenteritis, BCWG)等。无论是哪种原因使患儿产生惊厥, 都对患儿的生命安全充满威胁, 故现急需对儿童时期发生的惊厥进行积极、高效的诊治研究, 从而提高患儿远期生活质量。本文从热性惊厥病因、发病机制, 实验室指标检测方面展开综述, 旨在综合临床, 就该症的诊治及预后情况, 为后续相关研究总结经验, 提升临床儿童时期惊厥的诊治及干预措施水平。

2. 发病机制

2.1. 遗传因素

海马和杏仁核大小减小与发热性惊厥发作和其他惊厥发作综合征患病率较高的家族性关系已被逐渐证实。一项比较发热性癫痫发作匹配对照的年龄和性别的探索性研究表明, 发热性癫痫发作在海马和杏仁核体积相对较小的家庭中更为普遍, 这些结构以及海马畸形明显不对称[3]。这些发现表明, 海马结构畸形是热性癫痫发作的基础机制。美国关于发热性惊厥儿童的一项研究显示, 与没有经历长时间发热性惊厥发作的儿童相比, 发热性惊厥患者的 MRI 海马 t_2 信号更可能增加[4]。这种增强的信号表明, 海马异常在儿童发热性惊厥更为严重的患者中常见。在遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)的家族的研究中发现, 所有惊厥发作的个体(包括发热性惊厥)都发现了 SCN1B 基因的突变[5]。

2.2. 免疫因素

1) 细胞免疫: 相关研究表明, 发热还可能通过炎症通路引发发热性惊厥。血清中 $IL-1\alpha$ 和 $IL-1\beta$,

TNF- α , IL-6 和干扰素都是热原途径的细胞因子, IL-10 是响应于 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 产生的抗炎细胞因子。发热性惊厥时 IL-1 β 和 IL-10 均升高[6]。一项动物研究比较了有和没有发热性惊厥发作的大鼠, 发现发热性惊厥发作时海马特异性 IL-1 β 水平升高, 并且这些水平在整个过程中保持不变[7]。这可能是其通过直接影响离子通道从而影响兴奋性神经递质和抑制性神经递质传递从而影响神经细胞的兴奋性[8]。

2) 体液免疫: 有假说认为可能与局灶性或全身性不受调节的炎症风暴导致异常的神经连接和神经网络过度兴奋相关。孙清梅等[9]研究发现 FS 患儿血清中 IgA、IgG 水平较正常儿童明显降低, 而 CFS 患儿与 SFS 患儿相比较时, CFS 患儿血清中 IgG 的水平更低, 这可能提示体液反应也可能参与在 FS 的发病机制中, 但造成体内免疫球蛋白减少的原因较多, 且有研究表明惊厥患儿常见感染原因为病毒感染, 病毒感染也可导致血清免疫球蛋白降低, 现仍未明确免疫球蛋白改变与惊厥发生的关系以及其导致惊厥发生的相关机制, 还需较大样本量的临床研究来证实。

2.3. 离子通道

电压门控的钠离子通道在神经元动作电位的传播中扮演着不可或缺的角色。编码钠通道蛋白基因的变异已被发现与惊厥发生有关, 许多钠通道亚型的发现也证实了这一点。超极化激活环核苷酸门控(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN)通道是癫痫发展的关键通道, 促进神经兴奋性[10]。超极化基因的突变激活 HCN 通道已经在惊厥发作和癫痫患者中发现, 支持他们在神经元兴奋性的作用。HCN1 突变与广泛的惊厥发作有关, 包括发热性惊厥[11]。在 2013 年日本的一项研究中描述的 HCN2 的一个可遗传突变使得 HCN 通道更容易在更高的温度下被激活, 促进惊厥发作活动[12]。此外, 特定的 HCN2 通道突变与发热性惊厥发作和 GEFS+患者有关, 但与特发性全身性的抽搐患者无关[13], 这意味着 HCN2 通道在发热引起的惊厥发作中具有特定作用。

2.4. pH 改变

当发热时, 呼吸频率加快, 从而出现过度通气, 导致机体组织及细胞出现呼吸性碱中毒, pH 升高最终导致 FS [14]。有动物研究证实二氧化碳可缩短 FS 的发作持续时间, 并且吸入不同浓度的二氧化碳对血气水平的影响及对 FS 的终止作用有明显差异。在给小鼠大脑直接注射碳酸氢盐使大脑皮质 pH 升高这样诱发的惊厥要比高热诱导的不成熟脑组织呼吸性碱中毒诱发 FS 更迅速[15]。

3. 血清学指标

3.1. 血清电解质水平

机体发热的状态下, 细胞的代谢会加快, 此时细胞膜钠离子泵功能被抑制, 导致大量的钠离子聚集在细胞内, 这样会引起血钠水平降低, 从而神经刺激敏感性增加, 故而容易发生惊厥低钠血症, 这是电解质紊乱的常见类型[16]。FC 发作时机体缺氧, 机体代谢异常, 钠离子泵功能失调, 钠离子向胞内弥散而引起低钠血症; 另外, 血钠降低会导致脑水肿, 惊厥阈值降低, 引起惊厥反复发作[17]。

3.2. 白介素-6 与白介素-10 与惊厥的相关性

有相关研究进展表明, IL-6 表达过量可导致神经细胞发生病理性改变, 其中 IL-6 基因多态性与小儿热性惊厥具有显著相关性[18], 且血清 IL-6 水平可能与小儿热性惊厥发病严重程度有关。血清 IL-10 水平可能具有一定抗炎症反应的作用, 进而影响热性惊厥疾病进程[19] [20]。

3.3. 血清热休克蛋白 70 及饥饿素

热休克蛋白 70 上调可有效抑制海马神经元细胞凋亡, 对癫痫造成的神经细胞损伤具有保护作用[21]。

进一步研究发现,重度热性惊厥患儿血清中热休克蛋白 70、饥饿素蛋白水平显著高于轻度热性惊厥患儿,且热性惊厥患儿血清中热休克蛋白 70、饥饿素蛋白水平与患儿惊厥类型、体温、每次惊厥持续时间、惊厥次数、惊厥前发热时间有关,与患儿年龄、性别及病因类型无关,提示血清热休克蛋白 70、饥饿素蛋白水平与 FS 疾病严重程度有关,可能参与 FS 疾病进展[22] [23],未来仍需大量临床研究来证实其相关性。

3.4. 一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)水平的变化

NO 在人体中可参与免疫调节、神经传递、激素释放和血管扩张等多种生理过程,是中枢神经系统中关键的信号分子。其不同的分型在有不同的作用, nNOS (神经源型)具有中枢神经系统突触可塑性、中枢性血压调节及松弛平滑肌等作用; iNOS (诱导型)可以协助巨噬细胞在免疫系统中对抗病原体,两者对神经元均有毒性作用[24]; eNOS (内皮细胞型)具有心血管张力调节、血管平滑肌细胞增殖、白细胞粘连和血小板聚集等功能,可能对神经元起到保护作用研究发现[25]。轮状病毒肠炎伴良性惊厥患者脑脊液中的 NO 水平与化脓性脑膜炎、脑炎或发热性惊厥患者相比显著升高, NSP4、细胞因子和 NO 等介质穿过血脑屏障可能是诱发轮状病毒肠炎患者惊厥发作的主要原因[26]。

4. 结语

FS 并非单一机制所致而是有多种生理调节及生化反应共同参与,目前在 FS 的基因、免疫及离子通道等机制方面的研究取得重大进展,为 FS 的治疗及预防提供了一定理论基础。而目前母孕期及围生期环境与 FS 的相关性、惊厥是否转变为癫痫的预测指标、惊厥对患儿影响及早期干预和有效预防惊厥发生的有效临床手段等[27]方面问题,亟待解决,需开展更广泛透彻的基础研究以及更大样本量的临床研究来解决。从而转换为更切实的临床手段,真正提升该疾病的公众意识及预防诊治方案。

参考文献

- [1] 孟庆军. 热性惊厥患儿血液检测和脑电图的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [2] 董娜, 王爱琼. 炎症反应、热性惊厥与继发性癫痫相关性研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(10): 896-899.
- [3] Fernandez, G., Effenberger, O., Vinz, B., et al. (1998) Hippocampal Malformation as a Cause of Familial Febrile Convulsions and Subsequent Hippocampal Sclerosis. *Neurology*, **50**, 909-917. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.4.909>
- [4] Hesdorffer, D.C., Shinnar, S., Lewis, D.V., et al. (2012) Design and Phenomenology of the FEBSTAT Study. *Epilepsia*, **53**, 1471-1480. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03567.x>
- [5] Scheffer, I.E., Harkin, L.A., Grinton, B.E., et al. (2007) Temporal Lobe Epilepsy and GEFS+ Phenotypes Associated with SCN1B Mutations. *Brain*, **130**, 100-109. <https://doi.org/10.1093/brain/awl272>
- [6] Sawires, R., Buttery, J. and Fahey, M. (2021) A Review of Febrile Seizures: Recent Advances in Understanding of Febrile Seizure Pathophysiology and Commonly Implicated Viral Triggers. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article ID: 801321. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.801321>
- [7] Heida, J.G. and Pittman, Q.J. (2005) Causal Links between Brain Cytokines and Experimental Febrile Convulsions in the Rat. *Epilepsia*, **46**, 1906-1913. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00294.x>
- [8] Choi, J., Min, H.J. and Shin, J.S. (2011) Increased Levels of HMGB1 and Pro-Inflammatory Cytokines in Children with Febrile Seizures. *Journal of Neuroinflammation*, **8**, 135. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-135>
- [9] 孙清梅, 赵凤杰, 管秀红, 陈玉松, 张雯. 热性惊厥患儿血清免疫球蛋白的测定及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2009(1): 116-120.
- [10] Santoro, B., Lee, J.Y., Englot, D.J., et al. (2010) Increased Seizure Severity and Seizure-Related Death in Mice Lacking HCN1 Channels. *Epilepsia*, **51**, 1624-1627. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02554.x>
- [11] Marini, C., Porro, A., Rastetter, A., et al. (2018) HCN1 Mutation Spectrum: From Neonatal Epileptic Encephalopathy to Benign Generalized Epilepsy and Beyond. *Brain*, **141**, 3160-3178. <https://doi.org/10.1093/brain/awy263>
- [12] Nakamura, Y., Shi, X., Numata, T., et al. (2013) Novel HCN2 Mutation Contributes to Febrile Seizures by Shifting the

- Channel's Kinetics in a Temperature-Dependent Manner. *PLOS ONE*, **8**, e80376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080376>
- [13] Dibbens, L.M., Reid, C.A., Hodgson, B., *et al.* (2010) Augmented Currents of an HCN2 Variant in Patients with Febrile Seizure Syndromes. *Annals of Neurology*, **67**, 542-546. <https://doi.org/10.1002/ana.21909>
- [14] Schuchmann, S., Schmitz, D., Rivera, C., *et al.* (2006) Experimental Febrile Seizures Are Precipitated by a Hyperthermia-Induced Respiratory Alkalosis. *Nature Medicine*, **12**, 817-823. <https://doi.org/10.1038/nm1422>
- [15] Ohlraun, S., Wollersheim, T., Weiß, C., *et al.* (2013) Carbon Dioxide for the Treatment of Febrile Seizures: Rationale, Feasibility, and Design of the CARDIF-Study. *Journal of Translational Medicine*, **11**, 157. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-157>
- [16] 肖艺, 龙喻, 刘瑛. 轻度胃肠炎伴婴幼儿良性惊厥与热性惊厥血清和脑脊液锌水平比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(22): 2265-2267.
- [17] 陈敏. 微生物制剂联合葡萄糖酸锌治疗小儿轮状病毒性腹泻 28 例疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(12): 137-138.
- [18] 杨辉. 轮状病毒肠炎患儿粪便 IL-6、IL-8 的动态水平变化检测及意义[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2019, 33(1): 42-43.
- [19] 丁武君, 张解宁, 钱敏燕, 朱剑越. 热性惊厥患儿血清 IL-6、IL-10 水平与呼吸道感染感染的关系[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(7): 1242-1246.
- [20] 王均林, 王淑丽, 李玉芬, 徐丽云. 高热惊厥患儿血清和脑脊液中 MMP9 及 IL-18 水平的研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2019, 41(2): 105-107.
- [21] 牛臻. 复杂型热性惊厥患儿血清 BDNF、NSE 和 HSP70 水平变化及意义[J]. 中国医学工程, 2021, 29(1): 51-54.
- [22] Chang, C.C., Chen, S.D., Lin, T.K., *et al.* (2014) Heat Shock Protein 70 Protects against Seizure-Induced Neuronal Cell Death in the Hippocampus Following Experimental Status Epilepticus via Inhibition of Nuclear Factor- κ B Activation-Induced Nitric Oxide Synthase II Expression. *Neurobiology of Disease*, **62**, 241-249. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.10.012>
- [23] 马春利. 热休克蛋白 70 和饥饿素在热性惊厥患儿血清中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(10): 2272-2276.
- [24] Forstermann, U. and Sessa, W.C. (2012) Nitric Oxide Synthases: Regulation and Function. *European Heart Journal*, **33**, 829-837. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- [25] 石凯丽, 韩红, 朱镛, 等. 血清一氧化氮及一氧化氮合酶体系与轻度胃肠炎合婴幼儿良性惊厥的相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(3): 290-292.
- [26] 陈瑞丹, 李娜, 穆亚平, 王爽, 李论. 气体信号传导分子与婴幼儿轻度轮状病毒性肠炎伴良性惊厥的关系研究[J]. 中国当代医药, 2018, 25(25): 19-22.
- [27] 王艺, 秦炯, 刘智胜, 孙若鹏, 蒋莉, 姜玉武, 黄绍平, 林庆, 蔡方成, 张赞健, 王家勤. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 实用版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(18): 1379-1382.