

儿童热性惊厥的治疗进展及预后

蒋颖¹, 李国斌², 赵莉萍¹, 王建军¹

1. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000;

2. 川北医学院第二临床医学院南充市中心医院, 四川 南充 637000

【摘要】 热性惊厥是小儿时期最常见的神经系统疾病, 在 6 岁以下儿童中发生率高且有复发倾向。虽然热性惊厥通常呈自限性, 但是由于起病较急, 少数患儿仍因没有及时正确处理而发展为癫痫, 给患儿的身心造成严重后果。本文旨在对热性惊厥新的认识、治疗及预后进行一综述。

【关键词】 儿童; 热性惊厥; 癫痫; 治疗; 预后

【中图分类号】 R725.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)05-655-04

Progress in management and prognosis of febrile seizures in children. JIANG Ying¹, LI Guo-bin², ZHAO Li-ping¹, WANG Jian-jun¹. 1. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, CHINA; 2. Nanchong Central Hospital, the Second Clinical Medical School of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Febrile seizures are the most common neurological disease in childhood, with a high incidence and recurrence in children under 6 years of age. Although febrile seizures are usually self-limiting, due to the acute onset of illness, a small number of children still develop epilepsy due to lack of timely and correct treatment, which has serious consequences for the child's body and mind. This article aims to review the new understanding, treatment and management of febrile seizures.

【Key words】 Children; Febrile seizures; Epilepsy; Treatment; Prognosis

热性惊厥又被称为高热惊厥, 多见于 5~6 岁的儿童, 同时伴有体温大于 38℃, 在排除颅内感染、头部创伤、电解质紊乱、低血糖及既往无热性惊厥病史后即可诊断。根据惊厥持续时间、发作形式和复发次数, 热性惊厥发作可分为单纯型惊厥和复杂型惊厥。单纯型热性惊厥占有热性惊厥的 80%~85%。热性惊厥是儿科医师在临床中面临的巨大挑战, 因为在幼儿中发病率高且有明显的复发倾向。随着近年来人们对热性惊厥的管理有了更多的认识, 儿童热性惊厥的治疗也有了新进展, 本文将对热性惊厥治疗进展及预后进行综述。

1 流行病学特点

热性惊厥(febrile seizures, FS)是指由发热引起的发生在 5~6 岁儿童之间的惊厥发作^[1]。FS 是小儿惊厥中最常见的类型。虽然热性惊厥在各个种族儿童中都可以发病, 但在亚洲儿童中似乎更为常见。据最新统计数据发现: 白种人儿童中 FS 患病率为 3%~4%, 日本儿童中为 6%~9%, 印度儿童中为 5%~10%^[2]。此外, 社会经济水平较低国家的儿童出现热性惊厥的发病率和复发率均较高, 这可能是由于得不到充分的医疗服务所造成的^[3]。SHARAFI 等^[4]通过对纳入 349 例 FS 患儿的回顾性研究得出一个结论: 儿童更容易在冬季发生热性惊厥。

2 病因和发病机制

热性惊厥的病因是多因素的, FS 主要是由于发育中的中枢神经系统(CNS)易受发热的影响, 加之潜在的遗传因素和环境因素所造成的^[5]。SHARAWAT 等^[6]研究发现: 热性惊厥是未成熟大脑对机体发热的依赖性反应。在儿童大脑成熟过程中, 由于此时惊厥阈值较低, 加上神经元兴奋性增强, 因此患儿易发生 FS。VEISANI 等^[7]在一项多中心的调查研究中还发现: 遗传因素在儿童热性惊厥中同样起着重要的作用, 约三分之一的 FS 患儿有阳性家族史。目前已经提出了几种与 FS 相关的遗传模式, 例如: 常染色体显性遗传模式、具有降低外显率多基因的遗传模式等^[8-9]。目前研究已经表明: 温度的最高阈值而不是温度上升的速度是发生第一次热性惊厥的最重要的危险因素, 热性惊厥患儿发作阈值越低或温度越高, 发生热性惊厥的可能性就越大^[3, 6, 10]。研究还发现在热性惊厥儿童中, 80% 是由病毒感染所造成的^[11]。婴儿玫瑰疹(exanthem subitum)、A 型流感嗜血杆菌(influenza A)和人类冠状病毒 HKU1 是引起儿童热性惊厥的主要风险因素^[12]。病毒性上呼吸道感染、咽炎、中耳炎和志贺菌胃肠炎是引起热性惊厥的次要风险因素^[13]。此外, DUFFY 等^[14]通过对 585 342 名儿童的调查研究发现: 在 6~23 个月的儿童中注射某些疫苗后, 儿童发生 FS

基金项目: 四川省教育厅科研项目(编号: 13ZA0224)

通讯作者: 王建军, 主任医师, E-mail: Wausepx@live.cn

的风险会在几天内暂时增加。同一研究中还发现:3~5 个月儿童接种疫苗当天和接种疫苗后第二天 FS 相关风险相当,但绝对值风险较小。此外,GHOLIPOOR 等^[15]研究发现:早产儿易发生 FS,产后使用皮质类固醇治疗后会进一步增加患儿发生 FS 的风险。妊娠期间接触尼古丁或酒精也与增加 FS 的风险有关。推测原因可能是因为尼古丁或酒精对发育中的大脑产生神经元兴奋性作用,导致惊厥阈值降低。铁在某些神经递质传递中起着重要的作用,如单胺氧化酶和醛氧化酶。缺铁性贫血也可能导致热性惊厥的发生^[16]。缺锌被认为是 FS 发作的高风险因素,同时,维生素 B12、叶酸、硒、钙和镁的缺乏也会增加 FS 的发生风险^[17]。最近一项研究发现:年龄低、贫血、低钠、低钙、男性、体温高及有家族史与 FS 的发生密切相关^[18]。

3 临床表现

大多数情况下,儿童 FS 在高热后第一天内发生且大多数儿童体温高于 39℃,患儿热惊时意识不清是常见的症状。此外,患儿同时还可能伴有呼吸困难、皮肤苍白或发绀等症状。单纯型热性惊厥发作通常持续几秒至 15 min (通常少于 5 min),接着是短暂的嗜睡阶段,同时可伴有面部和呼吸肌受累的症状。与单纯型热性惊厥相比,复杂型热性惊厥发作通常持续时间超过 15 min^[2]。发热性癫痫持续状态是复杂型热性惊厥中最严重的一种类型,癫痫持续状态患儿更易出现海马异常,同时也增加了后续发热性癫痫持续状态发生的风险^[19]。总的来说,与单纯型热性惊厥的患儿相比,复杂型高热惊厥的患儿年龄更小,惊厥持续时间也更长,单纯型热性惊厥患儿随后也可能出现复杂型热性惊厥的情况。

4 治疗

FS 的治疗分为急性期发作治疗和预防性治疗。需要根据患儿的个体情况以及家长的意愿进行选择 and 综合评估。

4.1 急性期发作治疗 单纯型 FS 患儿若临床症状良好,且感染源明确,则不建议住院。患儿可在急诊科观察一段时间后出院,最好在热惊发作后 6 h 再离开。大多数 FS 发作短暂且自行终止,不需要长期使用抗惊厥药物治疗^[20-22]。但是如果热惊患儿到达医院时热惊仍在进行,则应开始进行治疗。首先患儿可以静脉注射劳拉西洋(0.05~0.1 mg/kg)或地西洋(0.1~0.2 mg/kg),这对终止惊厥发作非常有效^[23]。最近的一项系统评价显示:对于持续至少 5 min 的任何强直-阵挛性惊厥(包括儿童癫痫持续状态)的患儿,静脉注射劳拉西洋与静脉注射地西洋一样有效^[24]。在另一项随机双盲对照临床试验中,273 例癫痫持续状态的患儿随机接受 0.2 mg/kg 地西洋或 0.1 mg/kg 劳拉西洋,结果发现:在 30 min 内停止癫痫持续状态且 10 min 内没有复发的患儿中,地西洋组中有 101 例

(72.1%),劳拉西洋组有 133 例(72.9%)。此外,该研究还发现与地西洋治疗组相比,使用劳拉西洋治疗并未提高有效率^[25]。在某些情况下,当静脉途径不可用或不能进入时,地西洋直肠给药(0.5 mg/kg)、口服(0.5 mg/kg)或鼻内给药(0.2 mg/kg),咪达唑仑口服(0.2 mg/kg)或鼻内给药(0.2 mg/kg)是安全有效的替代方案,可以在短期内频繁发生 FS 的儿童或持续时间超过 15 min 的 FS 患儿中使用苯二氮卓类药物控制惊厥^[26]。此外,发热性癫痫持续状态很少能自行停止,常需要一种以上的抗癫痫药物才能控制。初始治疗包括静脉注射劳拉西洋(0.1 mg/kg)或地西洋(0.2 mg/kg)。如果 5 min 后惊厥仍持续发作,可重复静脉注射劳拉西洋或地西洋^[21]。如果惊厥持续超过 10~15 min,可静脉给予 20 mg/kg 的苯妥英钠或 20 mg/kg 的苯巴比妥。如果惊厥仍持续存在,可在负荷剂量 10 min 后静脉内给予额外剂量与 5~10 mg/kg 苯妥英钠剂量相同的磷苯妥英钠。另一种选择是静脉注射苯巴比妥 20 mg/kg、丙戊酸 20~40 mg/kg 或左乙拉西坦 20~60 mg/kg^[24]。日本儿童神经病学学会最新指南指出:惊厥发作时应立即监测患儿的体温、心率、呼吸频率和血压等生命体征。住院的儿童应持续监测血氧饱和度。缺氧儿童应通过鼻插管、头罩、面罩或高流量输送装置给予吸氧,以保持 SaO₂>92%以上。同时,我国最新指南指出:若惊厥发作持续>5 min,则需要使用药物止惊。首选静脉缓慢注射地西洋 0.3~0.5 mg/kg (≤10 mg/次),速度 1~2 mg/min,如推注过程中发作终止即停止推注,若 5 min 后发作仍未控制或控制后复发,可重复一剂;如仍不能控制,按惊厥持续状态处理^[28]。此外,去除多余的衣物和毯子可能有助于降低患儿的高热状态。如果高热引起患儿不适,可给予退热药。但是,体温正常可能无法进一步阻止患儿热性惊厥的发生^[20]。FS 患儿多数不需要住院治疗。一旦他们恢复正常的意识状态,就可以出院。但是,对于有可疑严重感染或惊厥持续时间长或局灶性惊厥发作的患儿,尤其是发现神经系统延迟恢复的患者,应考虑入院^[26]。

4.2 预防性治疗 热性惊厥患儿有复发和继发癫痫的风险^[3]。最新的一项系统评价显示:每日给予丙戊酸钠(10~15 mg/kg,分次服用)或苯巴比妥(<2 岁儿童每日 5~8 mg/kg,>2 岁儿童每日 3~5 mg/kg,分次服用)对预防热性惊厥有效^[3]。AAP 不推荐苯巴比妥或丙戊酸钠用于癫痫持续状态的治疗和预防热性惊厥的复发。此外,使用慢性抗癫痫药物的治疗并不能降低癫痫发生的风险。SALEHIOMRAN 等^[29]在 FS 患儿进行的一项随机、单盲临床试验中,通过比较连续口服苯巴比妥与间歇性口服地西洋预防复发的效果。研究发现:在 145 名儿童中,74 名儿童[平均年龄(20.59±7.93)个月]接受口服苯巴比妥 3~5 mg/(kg·d),持续一年。其余 71 名儿童[平均年龄(22.61±9.11)个月]

在发热期间,口服地西洋0.33 mg/kg,3次/d,持续2 d,使用苯巴比妥组的复发率为23%,地西洋组的复发率为15.5%。与连续治疗组患儿相比,间歇治疗组患儿的不良反应发生较少。地西洋在患儿发热时以小剂量(0.3~0.5 mg/kg,最大10 mg)间歇口服或直肠给药时,已被证明对预防热性惊厥复发有效^[28]。然而,某些惊厥发作是在发热时才被注意到,因此,间歇性地西洋治疗变得不切实际。目前中国最新共识指出:间歇性抗惊厥药预防热性惊厥是非常规治疗方案,不推荐长期抗癫痫药物治疗^[28]。对乙酰氨基酚和布洛芬都是发热患儿的有效退热药,可用于缓解发热儿童的不适。然而,在发热期间,给予退热药物并未对FS患儿的复发起预防作用^[30]。同样,也没有证据表明物理降温方法(例如酒精降温、直接扇风、冷藏室和脱衣)对预防既往有热性惊厥病史儿童的复发是有用的^[30]。儿童接种疫苗有助于降低许多传染病引起的发病率和死亡率^[31]。因此,儿童普遍接种疫苗是必不可少的,接种疫苗会在儿童今后几年减少热性惊厥的发生风险。在接种疫苗前使用预防性退热药没有显示会降低热性惊厥的发生风险。此外,预防性使用退热药可能会降低对某些疫苗的免疫反应^[32]。

5 预后

由于热性惊厥患儿病情通常呈自限性,因此预后通常良好。通常情况下,大约有1/3的热性惊厥患儿会在幼儿期复发,但不到10%的患儿会有三次复发的情况。如果热惊复发,约75%的儿童将在1年内复发,90%的儿童将在2年内复发^[33]。热性惊厥复发的危险因素包括:发病年龄<15个月、首次热性惊厥体温相对较低、发热与初次发作之间的间隔时间较短(小于1 h),一级亲属中有热性惊厥或癫痫既往病史,频繁发生热性惊厥,同一发热性疾病期间多次发生热性惊厥^[1, 33]。通常危险因素越多,复发率越高。没有任何这些危险因素的儿童有4%的复发机会,而有危险因素的儿童中有80%的复发机会^[33]。

6 展望

热性惊厥是儿童时期最常见的神经系统疾病。由于热性惊厥病情具有一定自限性,经过医生治疗后绝大多数儿童有较好的预后,不会对患儿的心理、生长和发育等造成显著影响,但是少数患儿仍因没有及时正确的处理发展为癫痫,因此医生应该熟悉并掌握这种常见疾病的正确评估和管理。本研究对热性惊厥的最新治疗进行了综合分析,希望能为临床工作者在诊治热性惊厥时提供一些帮助。

参考文献

- [1] PAUL SP, SEYMOUR M, FLOWER D, et al. Febrile convulsions in children [J]. Nurs Child Young People, 2015, 27(5): 14-15.
- [2] MEWASINGH LD. Febrile seizures [J]. BMJ Clin Evid, 2008, 2008(5): 324.
- [3] CANPOLAT M, PER H, GUMUS H, et al. Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: An assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy [J]. Seizure, 2018, 55(2): 36-47.
- [4] SHARAFI R, HASSANZADEH RA, AMINZADEH V. Circadian rhythm and the seasonal variation in childhood febrile seizure [J]. Iran J Child Neurol, 2017, 11(3): 27-30.
- [5] KING D, KING A. Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? [J]. Arch Dis Child, 2014, 99(10): 960-964.
- [6] SHARAWAT IK, SINGH J, DAWMAN L, et al. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizure [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(5): C10-C13.
- [7] VEISANI Y, DELPISHEH A, SAYEHMIRI K. Familial history and recurrence of febrile seizures; a systematic review and meta-analysis [J]. Iran J Pediatr, 2013, 23(4): 389-395.
- [8] BUTILA AT, ZAZGYVA A, SIN AI, et al. GABRG2 C588T gene polymorphisms might be a predictive genetic marker of febrile seizures and generalized recurrent seizures: a case-control study in a Romanian pediatric population [J]. Arch Med Sci, 2018, 14(1): 157-166.
- [9] HUNG KL, LIANG JS, WANG JS, et al. Association of a novel GABRG2 splicing variation and a PTGS2/COX-2 single nucleotide polymorphism with Taiwanese febrile seizures [J]. Epilepsy Res, 2017, 129(11): 1-7.
- [10] GUPTA S, AGGARWAL A, FARIDI MM, et al. Serum Interleukin-6 Levels in Children with Febrile Seizures [J]. Indian Pediatr, 2018, 55(5): 411-413.
- [11] YOUSEFICHAJIAN P, EGHBALI A, RAFEIE M, et al. The relationship between iron deficiency anemia and simple febrile convulsion in children [J]. J Pediatr Neurosci, 2014, 9(2): 110-114.
- [12] CAMFIELD P, CAMFIELD C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) [J]. Epileptic Disord, 2015, 17(2): 124-133.
- [13] PATTERSON JL, CARAPETIAN SA, HAGEMAN JR, et al. Febrile seizures [J]. Pediatr Ann, 2013, 42(12): 249-254.
- [14] DUFFY J, HAMBIDGE SJ, JACKSON LA, et al. Febrile seizure risk after vaccination in children one to five months of age [J]. Pediatr Neurol, 2017, 76(11): 72-78.
- [15] GHOLIPOOR P, SABOORY E, GHAZAVI A, et al. Prenatal stress potentiates febrile seizure and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2 years old [J]. Epilepsy Behav, 2017, 72(7): 22-27.
- [16] AZIZ KT, AHMED N, NAGI AG. Iron deficiency anaemia as risk factor for simple febrile seizures: a case control study [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017, 29(2): 316-319.
- [17] NAMAKIN K, ZARDAST M, SHARIFZADEH G, et al. Serum trace elements in febrile seizure: a case-control study [J]. Iran J Child Neurol, 2016, 10(3): 57-60.
- [18] 刘兰花, 郭银娟, 张晓莹. 小儿高热惊厥的影响因素及有效护理措施[J]. 海南医学, 2018, 29(16): 2361-2363.
- [19] CAPOVILLA G, MASTRANGELO M, ROMEO A, et al. Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission [J]. Epilepsia, 2009, 50 Suppl 1: 2-6.
- [20] NATSUME J, HAMANO SI, IYODA K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan [J]. Brain Dev, 2017, 39(1): 2-9.
- [21] SON YY, KIM GH, BYEON JH, et al. Need for lumbar puncture in children younger than 12 months presenting with simple febrile sei-

术后谵妄危险因素的研究进展

杨露¹, 唐珩², 李艳华³

1. 昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650500;

2. 昆明理工大学附属医院 云南省第一人民医院麻醉科, 云南 昆明 650100;

3. 昆明理工大学附属医院 云南省第一人民医院疼痛科, 云南 昆明 650100

【摘要】 术后谵妄(POD)好发于老年人,是一种发病原因多、致病机制并不明确的中枢神经系统疾病,常发生在术后时期,通常出现在术后当天并持续到第6天。如及时诊断、发现并治疗,会大大提高患者的生活质量;如发现不及时,有极大可能转化为长期认知障碍,后果严重。本文从导致POD发生的术前、术中、术后的原因,探讨发生POD的危险因素及机制,为有效预防、及时发现、尽量避免发生POD提供可能。

【关键词】 术后谵妄;危险因素;认知障碍;刺激;预防

【中图分类号】 R619 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)05—658—05

Research progress of postoperative delirium risk factors. YANG Lu ¹, TANG Heng ², LI Yan-hua ³. 1. Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, CHINA; 2. Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/the First People Hospital of Yunnan Province, Kunming 650100, Yunnan, CHINA; 3. Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/the First People Hospital of Yunnan Province, Kunming 650100, Yunnan, CHINA

【Abstract】 Postoperative delirium (POD) is a kind of central nervous system disease with multiple causes and unclear pathogenesis, which often occurs on day 0 after surgery and lasts until the 6th day after surgery. If diagnosed, discovered and treated in time, the quality of life of patients will be greatly improved, otherwise it is likely to be transformed into long-term cognitive impairment with serious consequences. This review analyzes the risk factors and mechanism of POD from preoperative, intraoperative and postoperative causes, which provides the possibility for effective prevention, timely detection, and avoiding POD.

【Key words】 Postoperative delirium; Risk factors; Cognitive impairment; Stimulation; Prevention

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是老年人术后常见的一种脑功能障碍并发症^[1],是急性的、波动性的典型中枢神经系统疾病^[2],临床表现为认知障碍、

精神状态波动、注意力和维持力下降等。根据患者精神运动的行为不同,谵妄可分为三种:极活跃、低活跃和混合型。极活跃的谵妄表现为情绪激动、警惕、不

基金项目:云南省卫生科技计划项目(编号:2014NS245)

通讯作者:李艳华,主任医师,研究生导师, E-mail: khyymzk@163.com

zure [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2018, 34(3): 212-215.

[22] SHAH PB, JAMES S, ELAYARAJA S. EEG for children with complex febrile seizures [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(12): D9196.

[23] KIMIA AA, BACHUR RG, TORRES A, et al. Febrile seizures: emergency medicine perspective [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2015, 27(3): 292-297.

[24] MCTAGUE A, MARTLAND T, APPLETON R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): D1905.

[25] CHAMBERLAIN J M, OKADA P, HOLSTI M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(16): 1652-1660.

[26] PAUL SP, KIRKHAM EN, SHIRT B. Recognition and management of febrile convulsion in children [J]. *Nurs Stand*, 2015, 29(52): 36-43.

[27] OFFRINGA M, NEWTON R, COZIENSEN MA, et al. Prophylactic drug management for febrile seizures in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2(2): D3031.

[28] 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(2017实用版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(18): 1379-1382.

[29] SALEHIOMRAN M, HOSEINI SM, JUIBARY AG. Intermittent diazepam versus continuous phenobarbital to prevent recurrence of febrile seizures: a randomized controlled trial [J]. *Iran J Child Neurol*, 2016, 10(1): 21-24.

[30] KAVANAGH FA, HEATON PA, CANNON A, et al. Recognition and management of febrile convulsions in children [J]. *Br J Nurs*, 2018, 27(20): 1156-1162.

[31] LI X, LIN Y, YAO G, et al. The Influence of Vaccine on Febrile Seizure [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(1): 59-65.

[32] MONFRIES N, GOLDMAN RD. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination [J]. *Can Fam Physician*, 2017, 63(2): 128-130.

[33] PATEL N, RAM D, SWIDERSKA N, et al. Febrile seizures [J]. *BMJ*, 2015, 351: h4240.

(收稿日期:2018-12-16)