

rotic plaques: A link between inflammation and cerebrovascular events. J Am Coll Cardiol, 2006, 47 (11): 2201-2211.

[24] Setacci C, de Donato G, Chisci E, et al. Deferred urgency carotid artery stenting in symptomatic patients: clinical lessons

and biomarker patterns from a prospective registry. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2008, 35 (6): 644-651.

[25] 马芸, 王小姗, 庞伟, 等. 妊娠相关血浆蛋白-A 与颈动脉粥样硬化斑块及缺血性脑血管病的关系. 临床神经病学杂志, 2010, 23 (1): 15-17.

病毒感染在热性惊厥发病中的作用

汤继宏¹, 胡剑² 综述 包仕尧³ 审校

1. 苏州大学附属儿童医院神经内科, 江苏省苏州市 215003
2. 苏州市立医院儿科, 江苏省苏州市 215002
3. 苏州大学附属第二医院神经内科, 江苏省苏州市 215004

摘要:热性惊厥危险因素中多强调年龄、遗传易感性、脑损害等。环境因素的作用, 尤其病毒感染则是神经科学研究中相对受忽略的领域。本文综述了病毒感染对热性惊厥发病的影响及其作用, 提示某些病毒感染是热性惊厥相对危险因素, 该类病毒易致高热或快速引起高热的临床特点可以使惊厥易感者发生热性惊厥; 一些嗜神经性病毒入侵中枢神经系统、致炎细胞因子作用也可能导致热性惊厥。对病毒的干预可能有利于防止热性惊厥发生。

关键词:惊厥; 发热性; 病毒; 流感病毒; 人类疱疹病毒-6

热性惊厥 (febrile seizures, FS) 是儿科最常见的惊厥性疾病, 该病与发热相关但没有颅内感染和其他明确病因的证据, 且易反复发作。FS 病因及发病机制尚未完全明确, 多数学者认为多种因素综合作用所致。遗传因素是热性惊厥重要的发病原因, 目前已经明确几个基因位点与热性惊厥发病机制有关, 主要是在常染色体 8q13、19p、2q23-q24 和 5q14-q15 上的 FEB1、2、3、4; 脑内的各种 Na⁺ 通道和 γ -氨基丁酸受体异常与热性惊厥的发病机制有关^[1]。病毒感染在热性惊厥发病病因的作用一直是神经科学研究中相对受忽略的领域, 但目前的研究发现, 流感病毒 A、人类疱疹病毒-6 (HHV-6)、腺病毒和肠道病毒等与 FS 的发病有一定程度的相关。

1 流感病毒 A 对热性惊厥发病的影响

文献报道儿童流感病毒 A 最常见的相关性神经系统并发症是 FS, 在流感住院患儿中有 1/5 出现 1 次或多次 FS^[2]。在日本和其他亚洲地区, 流感病毒 A 是 FS 病毒感染的主要原因^[3, 4]。在一项

5 年的回顾性研究发现 17.6% (163/923) 的 FS 病人为流感病毒感染^[5]。Chiu 等^[4]发现在流感病毒流行的高发季节, FS 病人流感感染率要高达 35% 到 44%, 在感染流感病毒住院病人中 FS 的发生率为 19.9% (81/416), 高于腺病毒 (18/148, 12.2%) 和副流感病毒 (18/199, 9%)。但 Chung 等^[5]的研究中流感病毒感染与腺病毒或副流感病毒相比, FS 的发生率无明显差异, 但显著高于呼吸道合胞病毒和轮状病毒。然而除了 20 世纪 70 年代英国的流感大流行期间, 50% 的 FS 由流感病毒感染引起外, 流感病毒在欧洲和美国并不是引起 FS 的常见原因, 如美国休斯顿在 2003 年至 2004 年流感流行季节仅发现 4 例流感病人出现惊厥^[6]。Kwong 等^[7]在比较流感感染与非流感感染两组 FS 病人的临床特征发现流感组热峰较对照组更高 ($P=0.008$), 开始发热到惊厥发作时间更短 ($P=0.02$), 部分性发作较对照组发生率更高 ($P=0.04$), 然而两组在发作持续时间、丛集性发作率以及复杂性热性惊厥发生率无明显差异; FS 与感

收稿日期: 2010-10-09; 修回日期: 2011-01-04

作者简介: 汤继宏 (1967-), 男, 主任医师, 医学博士, 主要从事小儿神经病学的临床与基础的研究。

染性疾病的严重程度无明显相关,儿童第一次 FS 后严重感染的发生率与仅发热而无惊厥的对照儿童一致;流感病毒感染后 FS 发生率和复发率较高的具体原因尚未明确,可能是该病毒使患儿体温明显升高或快速升高引起惊厥易感者 FS 发作,也可能是病毒直接细胞毒作用、感染后免疫调节网络失调或病毒交叉抗原损害神经元等。Chiu 等^[4]的研究同样发现流感感染的 FS 病人热峰要高于副流感组,而且与腺病毒组和副流感组比较,流感组的多发性惊厥显著增多。此外,Keita 等^[3]在为期 1 年的流感组与非流感组临床特点的前瞻性研究中,发现流感组 FS 病人的年龄要显著高于非流感组,发作后意识损害时间要长于非流感组,但两组在性别、一级亲属 FS 家族史、FS 既往史、开始发热到惊厥发生的时间、惊厥时体温、部分性发作、长时程发作以及多发性发作均无显著差异。荷兰的 1 项前瞻性研究发现 FS 的再次发作与流感病毒有关^[8]。而 Chung 等^[5]的研究发现 FS 再发与初次发作年龄小于 1.5 岁、FS 家族史以及首次发作为复杂性 FS 有关,与流感病毒感染无关 (OR = 0.66, $P = 0.31$)。总之,多项研究^[7,8]认为,流感病毒感染可成为 FS 相对危险因素,其易致 FS 发作,并认为预防接种流感病毒可有效防止 FS 发生,尤其是流感季节及过去有 FS 病史的患儿预防接种流感病毒更为重要。

2 人类疱疹病毒-6 (HHV-6) 对热性惊厥发病的影响

在北美和欧洲,HHV-6 是引起 FS 发病的最重要感染原因。Millichap 等^[9]回顾性分析的文献报道,发现幼儿急疹是 3168 例热性惊厥病人中 128 人的病因,患幼儿急疹的病人惊厥平均发生率可达 22%。HHV-6 已被确定为幼儿急疹的病因,该病毒好发于 6 月到 2 岁间的婴幼儿,而该年龄段也正是热性惊厥易发阶段。有报道 3 岁下 992 例原发 HHV-6 感染伴有发热的儿童中,16.5% 有惊厥发作^[6]。Hukin 等^[10]发现发热伴惊厥的病人有 43% 为急性 HHV-6 感染,无惊厥者中有 45% 为急性感染,两组原发 HHV-6 感染的发病率相似。意大利的 Bertolani 等^[11]在首次发生单纯性热性惊厥的儿童和有发热而无惊厥发作的对照组中进行病毒研究,也得到相似的结论。希腊 Iaina 等^[12]用实时定量 PCR 和间接免疫荧光法测定 HHV-6,也发现原发 HHV-6 感染是婴幼儿与 FS 密切相关的主要的

获得性感染。与美国、欧洲相比,南亚地区^[13]的 HHV-6 感染引起 FS 发病率存在地域差异,即 HHV-6 在 FS 病因学中的作用减低。国内的张冬青等^[14]在 75 名首次热性惊厥患儿中发现感染 HHV-6 患儿的平均年龄明显低于未感染者 ($P < 0.01$),而且首次热性惊厥合并 HHV-6 感染患儿丛集性发作、持续性发作、部分性发作和发作后麻痹出现的频率明显高于未感染者 ($P < 0.05$),小于 1 岁的感染 HHV-6 的首次热性惊厥患儿非典型发作出现的频率明显高于同年龄组的未感染患儿 ($P < 0.05$),从而提示 HHV-6 感染与婴幼儿首次热性惊厥发作密切相关。日本 Suge 等^[15]在一项研究中也发现有 20% 的热性惊厥病人为原发 HHV-6 感染,而且婴儿或小年龄的幼儿发热后不典型发作高于非感染组,认为 HHV-6 感染可导致更严重惊厥形式的产生,并可能是继发性癫痫发作的一个危险因素。Ishikawa 等^[16]研究表明 HHV-6 可导致 FS 持续状态 (FCSE) 和伴 FS 持续状态的急性脑病 (AEF-CSE),发作后意识障碍持续时间及血清肌酐浓度是两者区别的重要指标。

3 其他病毒对热性惊厥发病的影响

Chung 等^[5]研究了儿童 FS 与常见 5 种病毒 (流感病毒、副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒和轮状病毒) 感染的关系,发现 FS 患儿中流感病毒、副流感病毒和腺病毒感染更常见,是发生 FS 的相对危险因素,但对将来再发 FS 时这些病毒感染的类型无预测作用,认为 FS 再发与个体惊厥易感性密切相关。这 5 种常见病毒中,除流感病毒及副流感病毒外,腺病毒也是 FS 病人的主要诱发原因,占 6.8%,要明显高于呼吸道合胞病毒 (2.7%) 和轮状病毒 (1.3%)。而意大利的一项研究^[11]发现 FS 病人有 13.8% 为腺病毒感染,10.7% 为呼吸道合胞病毒感染。在 964 例患毛细支气管炎伴呼吸道合胞病毒感染的病人中发现 1.3% 病人发生热性惊厥^[17]。Chung 等^[5]发现腺病毒感染者的 FS 的发病率 (18.4%) 与流感病毒及副流感病毒相似,但要明显高于呼吸道合胞病毒 (5.3%) 和轮状病毒 (4.3%)。Chiu 等^[4]的研究发现腺病毒感染引起 FS 病人的年龄要显著大于流感病毒,但腺病毒感染组与流感病毒组热峰无显著差异。这些研究结果的不一致性可能与不同地区呼吸道常见病毒感染谱不同有关,地域性差别可使 FS 患儿感染的病毒分布不同。

4 病毒感染介导热性惊厥的机制

目前认为病毒感染可能通过下面3个机制介导FS的发生^[18-20]:①超过个体惊厥体温阈值的发热;②嗜神经性病毒的入侵,即可能存在临床上不易鉴别的轻度脑炎或脑病;③机体对感染的过度细胞因子反应。

超过个体惊厥体温阈值的发热是FS发病的重要原因,此情况已在动物实验和FS病人中证实,然而个体的阈值存在很大的差异。在常引起热性惊厥发作的病毒HHV-6感染的婴儿平均热峰一般都很高,可达到39.5℃以上。Kwong等^[7]在比较流感病毒感染的FS病人和非FS病人,发现FS病人热峰要显著高于非FS病人[(40.4±0.67)℃ vs (38.7±0.18)℃],而在FS病人中发现流感感染组热峰要明显高于非感染组,该类病毒所致的FS比非病毒感染的FS体温更高、发作FS前发热持续时间更短,从而更易诱发惊厥体温阈值较低者发生FS。

病毒入侵中枢神经系统可引起惊厥发作,然而目前条件下,很难在中枢神经系统找出病毒感染依据。Hall等^[21]对32例感染HHV-6的惊厥儿童进行腰穿检查,其脑脊液中细胞数、蛋白和糖都正常,用聚合酶链反应检测脑脊液标本,结果仅测出HHV-6 DNA 2例阳性。Teach等^[22]在23例患有热性惊厥儿童的脑脊液中未发现HHV-6和HHV-7的DNA。流感病毒的RNA也极少在脑脊液中测出,也没有证实脑内存在流感病毒抗原^[23]。在病毒侵入中枢神经系统的阳性报道中,Kondo等^[24]在10例脑脊液标本中有3次和3次以上惊厥的8例HHV-6 DNA阳性;在7例1次热性惊厥发作脑脊液样本中仅测出1例,该作者得出HHV-6可能在幼儿疱疹的急性病毒血症期侵入大脑,并且惊厥反复发作可能与HHV-6的活化有关。Suga等^[25]在8例同时有玫瑰疹和反复惊厥的婴儿中、Caserta等^[26]在42%既往原发感染和急性感染HHV-6的儿童脑脊液中均明确发现更多脑脊液中HHV-6 DNA阳性或病毒入侵,但脑脊液白细胞数增高在所有检测中仅占2.5%。这些研究表明惊厥发作的原因可能是由于病毒直接侵犯引起炎症所致,也可能由脑病和其免疫机制介导所致,但临床上受各方面检查限制或目前实验室条件有限,尚不能明确具体原因。

病毒感染引起的发热受免疫反应的多种成分

的调节,这些成分包括促炎性细胞因子(如IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α)和抗炎性细胞因子(如IL-8、IL-10)。有学者^[27]发现流感感染的病人的血浆促炎性细胞因子明显增高,这些细胞因子损伤血管内皮、增加血脑屏障通透性,再通过免疫发病机制、神经元凋亡、神经胶质释放更多细胞因子,进一步损害中枢神经系统。Kawada等^[19]也发现流感感染的脑病及FS病人血浆IL-10、TNF- α 水平要高于无中枢神经系统并发症的病人。Asano等^[28]的研究则发现病毒感染的急性脑病患儿脑脊液(CSF)IL-8明显高于FS,认为IL-8增高来自神经胶质细胞及星形胶质细胞,而不是血浆渗出;脑病CSF的IL-8增高可能起保护作用,避免严重脑损害;FS的IL-8相对较低可能与脑损害较轻有关。这些研究提示全身免疫反应和细胞因子可能是流感病毒感染引起热性惊厥的发病原因,并且决定病毒感染的严重程度。然而目前还不了解为什么仅一些病人会出现高水平的炎症细胞因子反应并发展为严重的大脑神经系统并发症,推测可能与基因及环境因素有关。Kawada等^[29]在此后的基因多态性研究中发现脂肪代谢障碍相关基因在流感感染引起的惊厥的病人表达上调,提示存在该类基因遗传的病人感染流感病毒后易发生中枢神经系统的并发症。

5 结论

病毒感染引起发热在热性惊厥发病中起着重要作用。某些病毒易致高热或快速引起高热的临床特点可以使惊厥易感者发生FS;一些嗜神经性病毒入侵中枢神经系统引起临床上不易鉴别的脑炎/脑病或免疫反应也可能是热性惊厥发病的重要机制,而细胞因子反应的强度可能决定惊厥的严重程度,最后基因因素决定个体惊厥体温阈值而且可能与病毒一起决定机体对病毒感染的反应强度。

参 考 文 献

- [1] Hirose S, Mohny RP, Okada M, et al. The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev*, 2003, 25(5): 304-312.
- [2] Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med Infect Dis*, 2008, 6(3): 114-124.
- [3] Hara K, Tanabe T, Aomatsu T, et al. Febrile seizures associated with influenza A. *Brain Dev*, 2007, 29(1): 30-38.

- [4] Chiu SS, Tse CC, Lau YL, et al. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics*, 2001, 108(4): 1-7.
- [5] Chung BH, Wong VC. Relationship between 5 common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child*, 2007, 92(7): 589-593.
- [6] Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics*, 2004, 114(5): 626-633.
- [7] Kwong KL, Lam SY, Que TL, et al. Influenza A and febrile seizures in childhood. *Pediatr Neurol*, 2006, 35(6): 395-399.
- [8] van Zeijl JH, Mullaart RA, Borm GF, et al. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr*, 2004, 145(6): 800-805.
- [9] Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 2006, 35(3): 165-172.
- [10] Hukin J, Farrell K, MacWilliam LM, et al. Case-control study of primary human herpesvirus 6 infection in children with febrile seizures. *Pediatrics*, 1998, 101(3): e3.
- [11] Bertolani MF, Portolani M, Marotti F, et al. A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: Pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst*, 1996, 12(9): 534-539.
- [12] Laina I, Syriopoulou VP, Daikos GL, et al. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Neurol*, 2010, 42(1): 28-31.
- [13] Pancharoen C, Chansongsakul T, Bhattarakosol P. Causes of fever in children with first febrile seizures: How common are human herpesvirus-6 and dengue virus infection? *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2000, 31(3): 521-523.
- [14] 张冬青,孙若鹏.首次热性惊厥与人疱疹病毒6型感染的关系. *山东大学学报(医学版)*, 2008, 46(2): 185-187.
- [15] Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child*, 2000, 82(1): 62-66.
- [16] Ishikawa J, Yamamuro M, Togawa M, et al. Attempt of differentiation acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus from febrile convulsive status epilepticus induced by human herpesvirus 6 at early stage. *No To Hattatsu*, 2010, 42(4): 283-286.
- [17] Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, et al. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol*, 2005, 32(5): 307-310.
- [18] Tyler KL. Emerging viral Infections of the central nervous system. *Arch Neurol*, 2009, 66(8): 939-948.
- [19] Kawada JI, Kimura H, Ito Y, et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza associated encephalopathy. *J Infect Dis*, 2003, 188(5): 690-698.
- [20] Auvin S, Vallée L. Febrile seizures: current understanding of pathophysiological mechanisms. *Arch Pediatr*, 2009, 16(5): 450-456.
- [21] Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children: A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*, 1994, 331(7): 432-438.
- [22] Teach SJ, Wallace HL, Evans MJ, et al. Human herpesvirus types 6 and 7 and febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 1999, 21(4): 699-703.
- [23] Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(5): 512-517.
- [24] Kondo K, Nagafuji H, Hata A, et al. Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis*, 1993, 167(5): 197-200.
- [25] Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol*, 1993, 33(6): 597-603.
- [26] Caserta MT, Schnabel KS, McIntyre KM, et al. Central nervous system persistence of human herpesvirus-6 (HHV-6). *Clin Infect Dis*, 1993, 17(4): 557.
- [27] Gefei F, Weizhong L, Kangsheng L. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(3): 305-311.
- [28] Asano T, Ichiki K, Koizumi S, et al. IL-8 in cerebrospinal fluid from children with acute encephalopathy is higher than in that from children with febrile seizure. *Scan J Imm*, 2010, 71(6): 447-451.
- [29] Kawada J, Kimura H, Kamach Y, et al. Analysis of gene-expression profiles by oligonucleotide microarray in children with influenza. *J Gen Virol*, 2006, 87(6): 1677-1683.