

# Research Progress on Pathogenesis of Febrile Convulsion

Rui Yang Yan Wang\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Febrile convulsions (FS) are seizures that occur in a febrile state without evidence of central nervous system infection or other causes of convulsions, and without prior history of febrile convulsions. FS is a common neurological disease in childhood. The overall prognosis is good, but some children may be secondary to epilepsy. At present, the pathogenesis of febrile convulsion is not very clear. Recent studies have shown that febrile convulsion may be related to infection, inflammatory cytokines, genetic factors, and abnormal ion channels, etc. Paying attention to the research and discussion of the pathogenesis of febrile convulsion is helpful to formulate effective intervention measures. In this paper, the pathogenesis of FS is summarized and analyzed, which is helpful for better clinical work.

## Keywords

febrile convulsion; pathogenesis; summarize

# 热性惊厥发病机制研究进展

杨蕊 王燕\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

热性惊厥 (FS) 是发热状态下出现的惊厥发作, 且无中枢神经系统感染及导致惊厥的其他证据, 既往也不存在无热惊厥史。FS 是儿童时期常见的神经系统疾病, 总体预后良好, 但部分患儿反复发作可继发为癫痫。目前, 热性惊厥的发病机制尚不十分明确, 近年来研究显示, 热性惊厥可能与感染、炎症细胞因子、遗传因素、离子通道异常等有关, 重视热性惊厥发病机制的研究与探讨, 有助于展开制定有效的干预措施。为此, 论文就 FS 的发病机制进行综述分析, 有助于更好地展开临床工作。

## 关键词

热性惊厥; 发病机制; 综述

## 1 引言

热性惊厥是儿童惊厥常见的病因, 也是儿科急诊中的常见病, 好发于 6 个月至 5 岁儿童, 相关统计发现其患病率为 4.30%~6.92%<sup>[1,2]</sup>, 并且呈现出逐年升高的趋势。随着医学研究的不断深入, 对热性惊厥的发病机制有了新的进展, 被认为受到多种因素影响, 可能与感染、炎症介质、遗传倾向、离子通道异常等密切相关。随着对热性惊厥分子生物学层次及遗传等方面的不断深入, 本文将从感染、炎症反应、遗传因素、离子通道等方面对热性惊厥发病机制的研究进展进行综述。

【作者简介】杨蕊 (1996-), 女, 中国湖北襄阳人, 在读硕士, 从事儿科学研究。

【通讯作者】王燕 (1974-), 女, 满族, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师、硕士生导师, 从事小儿神经内分泌研究。

## 2 热性惊厥概述

热性惊厥, 又称为高热惊厥, 临床发病率较高, 美国儿科学会提出, FS 好发于 6 个月~5 岁儿童, 与发热性疾病相关, 并除外中枢神经系统感染、电解质紊乱、代谢紊乱, 且既往无热惊厥, 并将其分为两种类型, 即单纯性热性惊厥 (Simple febrile seizures, SFS)、复杂性热性惊厥 (Complex febrile seizures, CFS) 两种<sup>[3]</sup>。惊厥发作时间大于 5 分钟, 可引起患儿脑部出现缺血缺氧症状, 若未得到合理、有效的治疗, 会造成神经系统不可逆的损伤, 病情严重者可引起临床死亡。研究发现 FS 呈局灶性发作、长时间发作或反复发作会导致严重程度不一的脑损伤, 甚至遗留不同程度的神经系统后遗症, 严重影响患儿的学习、生活及日常生活能力, 甚至给家庭及社会带来负担。因此探究 FS 的发病机制, 对 FS 早期干预和减少神经系统疾病的发生有重要意义。热性惊厥的相关发病机制并不十分明确, 目前被普遍接受的包括内在和外在两大因素, 内在因素与患儿自身相关, 主要是患儿大脑发育不成熟、髓鞘形成不完善, 而外在因素则涉及了

遗传倾向、发热及感染、离子通道异常、微量元素、疫苗接种等多方面影响。

### 3 热性惊厥发病机制

#### 3.1 热性惊厥与发热、感染的关系

热性惊厥是指患儿于体温上升期出现惊厥发作，并排除了其他导致惊厥的因素，其中发热包括体温的高低及是否感染发热。大量研究表明，使用热水浴物理加热及脂多糖模拟感染发热均可引起实验动物出现惊厥，从而证实体温及感染均与 FS 的发生发展有关。其中，涉及的机制可能与热性惊厥发生时引起的过度通气影响钙离子的调节，从而刺激儿童未成熟的大脑皮质神经元兴奋性有关<sup>[4]</sup>。此外，研究表明，热性惊厥的发病诱因主要是感染<sup>[5]</sup>，而且以病毒感染为主。据报道<sup>[6]</sup>FS 的常见感染因素中上呼吸道感染占主要部分，达到 66.4%，其他感染还包括病毒性肠炎、肺炎、急性支气管炎、疱疹性咽峡炎等。由此说明发热、感染与热性惊厥的发生关系密切，但感染发热引起的热性惊厥的发生概率不一，且导致感染的具体病原体无法快速确定，需进一步完善临床数据进行证实。

#### 3.2 热性惊厥与炎症反应的关系

炎症细胞因子为发热时的主要内源性致热源，其中 IL-1、IL-6 等炎症因子与热性惊厥的发生发展的关系最为密切<sup>[7]</sup>。当患儿出现感染时，机体循环中的脂多糖可促进炎症因子的分泌，通过激活环氧-2 来促使前列腺素 E2 的分泌增加，从而诱导发热；同时中枢神经系统中活化的小胶质细胞或血浆中的单核细胞、巨噬细胞或 T 淋巴细胞可释放这些炎症细胞因子，包括促炎和抗炎细胞因子，这些因子可影响突触的传递，产生惊厥。同时促炎细胞因子是大脑炎症反应的关键因素，大量研究证实，惊厥发作与促炎细胞因子水平升高有关，特别是 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6<sup>[8]</sup>。还有研究结果显示，炎症因子也是 FS 和癫痫发作的主要原因<sup>[9]</sup>。

#### 3.3 热性惊厥与遗传因素的关系

国内外多项研究报道，热性惊厥具有明显的家族遗传倾向，但是部分患儿呈散发，因此更加推测出热性惊厥的发生具有遗传性。Dalbem 等<sup>[10]</sup>研究发现 25% 至 40% 的热性惊厥患儿具有热性惊厥家族史。研究发现，其中父母双方均具有热性惊厥病史，其子代发生热性惊厥的危险程度较父母单方具有热性惊厥病史者更高。热性惊厥的发生涉及多种遗传方式，遗传率在 75% 左右。一项调查分析了约 300 例小儿热性惊厥先证者及其家庭成员的信息，其中热性惊厥的遗传率为 76%，提示小儿热性惊厥具有明显的遗传倾向。同时有研究发现，一级亲属 FS 阳性家族史是 FS 最常见的危险因素，且随着有 FS 病史的一级亲属人数的增多，这种危险性将增加<sup>[11]</sup>。前期有研究学者选择了一个大家系 15 位热性惊厥患者的全基因组进行了连锁研究，定位于染色体 6q22-24，研究结果显示为常染色体显性遗传<sup>[12]</sup>。通过对在线人

类孟德尔遗传学数据库的检索，到目前共确定了 12 个家族性热性惊厥的致病基因或易感位点，按顺序命名为 FEB1 至 FEB11（其中 FEB3 分为 A、B 两个位点）<sup>[13]</sup>。这些研究结果显示热性惊厥具有家族聚集性，提示热性惊厥的发生具有家族遗传倾向。从遗传学层面出发，FS 有可能通过遗传位点的干预为临床治疗提供新方向。

#### 3.4 热性惊厥与离子通道的关系

神经系统兴奋的基础有赖于正常的离子通道功能，研究发现 FS 的发生可能与离子通道的异常有关。据报道，染色体异常和（或）多个基因变异与热性惊厥关联，部分变异与癫痫重叠。其中发现的离子通道相关基因包括 SCN1A、SCN1B、SCN2A、SCN9A、KC-NQ2、GABRG2 等<sup>[14]</sup>。在中枢神经系统的神经元细胞中，这些离子通道存在异常表达，提示这些离子通道的异常表达可能参与了热性惊厥的病理生理过程。

##### 3.4.1 电压门控性钠离子通道

电压门控钠离子通道是一类跨膜蛋白，能控制细胞的兴奋性，主要作用为控制动作电位的去极化，从而影响细胞的兴奋性，这类离子通道包括 1 个  $\alpha$  亚基和 1 个或多个  $\beta$  亚基， $\alpha$  亚基由不同基因编码组成，有多种不同的异构体，其中 Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.6 均表达于中枢神经系统中，而 SCN3A 仅仅表达于胎儿神经组织中<sup>[15-17]</sup>。2017 年<sup>[18]</sup>发现，这些编码基因突变与 FS 的发病有一定的关系。研究显示，发热可导致电压门控钠离子通道的门控速率改变，增加神经元的兴奋性，引起惊厥发作。由此推测，干预电压门控钠离子通道可成为治疗 FS 的新手段，但是 SCN3A 的突变是否与热性惊厥相关仍存在争议，关于两者的关系需进一步深入研究。

##### 3.4.2 电压门控性钾离子通道

电压门控钾离子通道（Kv）的跨膜区由 S1-S6 跨膜片段组成，而 KCNQ 属于电压门控钾离子通道这个家族，家族中有 5 个成员（KCNQ-5），其中 KCNQ2-5 在中枢神经系统中高度表达。同时 KCNQ2 和 KCNQ3 的基因分别编码 Kv7.2 和 Kv7.3，有研究显示其突变可造成 M 电流的变化，而 M 电流可调节中枢神经系统的电兴奋性，进而引起家族性的新生儿惊厥。大量数据显示电压门控钾离子通道与神经元细胞兴奋性之间存在紧密的联系，如何控制电压门控钾离子通道避免发热时神经元细胞兴奋性增高引起惊厥可能成为神经系统性疾病中的研究新进展。

##### 3.4.3 钙离子通道

有学者提出，L 型钙离子通道 Cav1.2 与热敏相关，通过使用其抑制剂如尼莫地平可以降低实验大鼠 FS 惊厥发作的持续时间和发作频率，从而提出热性惊厥发作干预的新方向。

#### 3.5 其他

国外研究发现，疫苗接种有增加 FS 发生的风险，发病

高峰通常在注射疫苗后 1-2 周内。Lee 等<sup>[18]</sup>报道了 1 个 12 月龄的女童,因为手术在 PICU 监护 40min 后发生了全身性强直痉挛发作,且当时监测体温大于 38.0°C,但患儿既往无惊厥史及家族史,唯一不同的是术前 1 周接种了疫苗。但是研究显示<sup>[19]</sup>,FS 是因接种疫苗后发热或免疫状态改变所致,并非注射疫苗后直接对大脑的损伤所致,其机制还需大量临床资料证实。也有研究<sup>[20]</sup>表明,海马体积的变化也与热性惊厥的发生有一定的关系。还有学者提出,微量元素的缺乏也可能导致热性惊厥的发生,但此方面的研究较少。Fallah 等<sup>[21]</sup>对锌水平处于正常范围的热性惊厥患儿,随机分为两组给予口服硫酸锌及安慰剂,随访结果显示给予补充硫酸锌的实验组患儿的热性惊厥的复发率低于安慰剂组。

#### 4 展望

FS 是儿童时期最常见的神经系统疾病之一,也是儿科急症,虽 FS 总体预后良好,但有部分患儿会出现反复发作,可进展至癫痫,甚至出现神经系统发育障碍。目前被认可的是 FS 的发生发展与发热感染、遗传因素、离子水平有着密不可分的关系。发热及感染是热性惊厥的主要影响因素,同时炎症反应也已被证实在中枢神经系统中发挥着不利的影响,可促使热性惊厥的发作。特别是 IL-1 等细胞炎性因子,是引起发热的主要因素,中枢神经系统中 IL-1 的增加可破坏大脑兴奋和抑制传递的平衡,最终导致伴随发热的抽搐,引起热性惊厥。

FS 具有遗传倾向,可根据其惊厥家族史及遗传概率可在一定程度上预测热性惊厥的发生,家属可在早期学习相关应急知识,避免其不良后果。关于离子通道异常与 FS 的联系也逐渐重视,但其涉及的机制复杂,目前仍存在着争议的地方,因此,还需要大量的临床数据进行研究探索,且如何通过离子水平预测发生热性惊厥的概率也会是今后研究的新的突破口。

近年来微量元素与热性惊厥的研究逐渐出现,虽然两者的关系很早就受到临床关注,但缺乏研究,其作用机制尚不明确,还需大量的临床试验数据进行证实,阐明其在 FS 中的发病机制,以其达到外源性干预微量元素来减少热性惊厥的发生。

综上所述,FS 病因复杂,其发生发展与多种因素有关,但其具体发病机制仍不十分明确,需进一步研究来发现。

#### 参考文献

[1] Shang J, Yamashita T, Fukui Y, et al. Prevalence, incidence, and recurrence of febrile seizures in Korean children based on national registry data[J]. Journal of clinical neurology,2018,14(1):43-47.  
 [2] 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):36-47.  
 [3] Chung S. Febrile seizures[J]. Korean journal of pediatrics,2014,57(9):384.  
 [4] 章静静,钟建民.热性惊厥发病机制的研究进展[J].实用临床医学,2019,20(9).  
 [5] 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).  
 [6] 宋彩丽.感染致小儿热性惊厥的临床研究[J].临床医药实践,2018,27(12):897-900.  
 [7] Feng B, Chen Z. Generation of febrile seizures and subsequent epileptogenesis[J]. Neuroscience bulletin,2016(32):481-492.  
 [8] Talebian A, Hassani F, Nikouejad H, et al. Investigating the Relationship between Serum Levels of Interleukin-22 and Interleukin-1 Beta with Febrile Seizure[J]. I ran J Allergy Asthma Immunol August, 2020,19(4):409-415.  
 [9] Feng B, Chen Z. Generation of febrile seizures and subsequent epileptogenesis[J]. Neuroscience bulletin,2016(32):481-492.  
 [10] Dalbem J S, Siqueira H H, Espinosa M M, et al. Febrile seizures: a population-based study[J]. Jornal de pediatria,2015(91):529-534.  
 [11] FETVEIT A. Assessment of febrile seizures in children[J]. Eur J Pediatr,2008,167(1):17.  
 [12] Nabbout R, Prudhomme JF, Herman A, et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome[J]. Brain,2002,125(Pt 12):2668-2680.  
 [13] 郭嘉诚,赵武.家族性热性惊厥遗传学研究进展[J].蚌埠医学院学报,2019,44(2):275-278.  
 [14] Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures[J]. Reviews in the Neurosciences,2014,25(1):129-161.  
 [15] 周艺,罗朝辉,肖波.电压门控钠离子通道与癫痫[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(12):1142-1143.  
 [16] 孔玮晶,姜玉武.离子通道与遗传性癫痫[J].中国实用儿科杂志,2015,30(7):481-487.  
 [17] 张欣娟,刘占利.热性惊厥遗传学研究进展[J].全科医学临床与教育,2016,14(1):62-65.  
 [18] Lee H G, Bae H B, Choi J I, et al. Febrile convulsions during recovery after anesthesia in an infant with history of MMR vaccination: A case report[J]. Medicine,2019,98(35).  
 [19] 刘晓莉.儿童热性惊厥的病因学研究[J].医学理论与实践,2022,35(14):2375-2378.  
 [20] 韦勇,肖恩华.儿童热性惊厥海马MRI的研究进展[J].中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2016,6(2):116-119.  
 [21] Fallah R, Sabbaghzadegan S, Karbasi SA, et al. Efficacy of zinc sulfate supplement on febrile seizure recurrence prevention in children with normal serum zinc level: a randomised clinical trial. Nutrition, 2015,31(11-12):1358-1361.