

儿童新型冠状病毒感染合并热性惊厥的临床特征及相关因素分析

洪秋萍 刘占利 邬天月 陈逸帆 董嘉悦 洪翌滔 蒋茂莹

新型冠状病毒是一种包膜 RNA 病毒,并且与中枢神经系统损伤有关^[1]。其机制可能与病毒侵入体内引发过度的免疫反应有关,通过释放大量的白介素以及其他细胞因子(肿瘤坏死因子- α),导致以发热和多器官功能障碍为特征的急性多系统炎症综合征(multisystem inflammatory syndrome, MIS)^[2]。由于儿童正在发育的神经系统的神经元兴奋性较高,当发生新型冠状病毒导致的 MIS 时,可能发生危及生命的神经系统损害,例如热性惊厥^[3]。目前,新型冠状病毒和热性惊厥的具体指标改变尚不清楚,本次研究通过分析我院儿童新型冠状病毒合并热性惊厥的临床特征和相关危险因素,期望为相关的防治、预后措施提供临床经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2022 年 12 月至 2023 年 5 月期间在浙江中医药大学附属杭州市儿童医院住院的 178 例新型冠状病毒感染儿童的临床资料,其中男性 88 例、女性 90 例;平均年龄(26.94 ± 9.32)个月。纳入标准为:①年龄为 28 d~14 岁;②所有入组患儿进行 RT-PCR 咽拭子结果为新冠病毒核酸检测阳性。排除标准包括:①既往有癫痫病史、中枢神经系统感染、中毒性脑病、代谢紊乱、急性中毒或遗传代谢病等其他病因所致的惊厥;②临床资料不完整。本次研究获得医

院医学伦理委员会批准,获得所有患儿和/或监护人的知情同意。

1.2 方法 热性惊厥的诊断标准参照《热性惊厥诊断治疗与管理专家共识》(2017 实用版)^[4]。根据是否发生热性惊厥分为热性惊厥组 and 对照组,比较两组的临床特征和实验室数据,临床特征包括:性别、年龄、出生方式、疫苗接种史、发热惊厥家族史,实验室检查包括:白细胞计数、C-反应蛋白、降钙素原、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、电解质(钠、钾、钙、氯)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)检测等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 178 例新型冠状病毒感染儿童中符合热性惊厥诊断标准的有 60 例,为热性惊厥组,118 例为对照组。两组临床特征与实验室检查比较见表 1。

由表 1 可见,热性惊厥组男性占比和 IL-6、NLR 水平均高于对照组,而血钠水平低于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2=6.99$, $t=-2.93$, $Z=-8.66$, $t=-2.57$, P 均 < 0.05)。两组在年龄、白细胞计数、降钙素原、血钾、血钙、血氯、C-反应蛋白和出生方式、有无疫苗接种、发热惊厥家族史占比比较,差异均无统计学意义(t 分别 $=-1.26, 1.26, 0.43, 0.35, -0.76, 1.89, Z=-0.86, \chi^2$ 分别 $=2.22, 2.41, 1.23, P$ 均 > 0.05)。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.002.021

基金项目:杭州市医药卫生科技项目(ZD20230112)

作者单位:310004 浙江杭州,浙江中医药大学附属杭州市儿童医院神经内科(洪秋萍、刘占利、邬天月、陈逸帆、董嘉悦、洪翌滔),儿童保健科(蒋茂莹)

通讯作者:刘占利,Email:liuzhanlih@126.com

表1 两组临床特征与实验室检查比较

项目	热性惊厥组 (n=60)	对照组 (n=118)
性别/例(%)		
男	38(63.33)	50(42.37)
女	22(36.67)	68(57.63)
年龄/岁	27.85±9.96	26.02±8.69
出生方式/例(%)		
剖宫产	19(31.67)	51(43.22)
顺产	41(68.33)	67(56.78)
疫苗接种/例(%)	10(16.67)	32(27.12)
发热惊厥家族史/例(%)	7(11.67)	8(6.78)
白细胞计数/ $\times 10^9/L$	6.69±1.87	7.03±1.59
C-反应蛋白/mg/L	2.96(1.74, 3.52)	2.86(2.21, 3.39)
降钙素原/ng/mL	0.33±0.22	0.34±0.12
IL-6/mmL/L	9.75±2.92	8.51±2.12
血钠/mmL/L	137.33±1.96	138.15±2.04
血钾/mmL/L	4.44±0.46	4.46±0.63
血钙/mmL/L	2.48±0.51	2.42±0.43
血氯/mmL/L	103.15±2.63	103.85±2.14
NLR	2.77(2.10, 3.52)	1.18(0.81, 1.74)

2.2 儿童新型冠状病毒感染性热性惊厥影响因素的多因素 *logistic* 回归分析见表2

表2 儿童新型冠状病毒感染性热性惊厥影响因素的多因素 *logistic* 回归分析

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
性别	-0.37	0.07	5.24	<0.05	0.33	0.13~0.85
血钠	-0.21	0.08	6.21	<0.05	0.80	0.68~0.95
IL-6	0.21	0.06	9.52	<0.05	1.23	1.08~1.41
NLR	0.37	0.07	4.73	<0.05	1.27	1.02~1.59

由表2可见,性别、NLR、IL-6、血钠水平是影响新型冠状病毒感染性热性惊厥的独立危险因素(P 均<0.05)。

3 讨论

热性惊厥是一种常见的儿童神经系统疾病,常见于5岁以下的儿童中,表现为在发热过程中(肛温 $\geq 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,腋温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)出现的惊厥发作,并且无中枢神经系统感染证据及其他导致惊厥的基础疾病^[4]。热性惊厥发病可能与多种因素有关,如遗传因素、免疫功能欠佳、脑发育不完全、病毒感染有

关^[5]。近期研究表明,高热相关的病毒感染与热性惊厥关系最密切,可增加神经元兴奋性并降低癫痫阈值^[2]。新型冠状病毒特点为传染性强以及人群普遍易感,导致在国内大范围传播^[6]。儿童免疫系统尚未发育成熟,感染风险较成年更大。研究表明,新型冠状病毒感染儿童的病死率、需要入住儿科重症监护室比率和相对风险均已高于流感病毒,其中15%的患儿存在神经系统并发症,而热性惊厥是最常见的神经系统损害^[7]。因此,临床医师应加强对儿童新型冠状病毒感染合并热性惊厥病例的早期识别和及时处理^[8]。

本次研究结果显示,性别、NLR、IL-6、血钠水平是影响儿童新型冠状病毒感染性热性惊厥的独立危险因素(P 均<0.05)。热性惊厥男童发生率更高,Mewasingh等^[9]推测可能与男童大脑发育较女孩相对缓慢,以及多基因遗传或常染色体显性遗传伴不完全外显有关。IL-6作为感染和免疫调节中的关键因子,其表达水平升高可直接损伤神经细胞,从而增加惊厥易感性^[10]。而NLR可以衡量中性粒细胞与淋巴细胞比例的变化,也是评价机体炎症反应的一项主要参考指标^[11]。前期研究已发现,单纯性热性惊厥和复杂性热性惊厥儿童的NLR均高于健康对照组儿童,结果提示可能与新型冠状病毒感染婴幼儿对中性粒细胞炎症反应依赖性增高,而对淋巴细胞介导的抗炎反应依赖性降低有关^[12]。此外,热性惊厥组的血钠水平还显著低于对照组。该结果与Miyagi等^[13]的报道一致,普通病毒感染性热性惊厥患儿的血钠水平显著低于健康儿童,其机制可能为患儿出现发热时,大脑会出现缺血缺氧,下丘脑垂体抗利尿激素分泌增加,肾脏重吸收水分增加,造成稀释性低钠血症,血清钠水平降低,细胞外液呈低渗状态,水份渗入细胞内,可造成神经细胞水肿,惊厥阈值降低,从而增加惊厥风险^[14]。

综上所述,新型冠状病毒感染合并热性惊厥多发生于男孩,并且在实验室检查中,血清IL-6升高、NLR升高、血清钠水平低为独立风险因素,早期检测有助于热性惊厥的风险识别和预防性处理。本次研究仍存在一定局限性,研究周期短且缺乏长期的随访研究,以及缺乏门诊病例的资料,可能导致研究结果存在一定的偏差,有待进一步多中心、大样本的临床对照研究。

(下转第178页)

和 HGTN 的胃上皮内瘤变患者分为病理一致组 59 例和病理升级组 20 例,结果显示两组在病灶位置和病灶表面充血占比等方面具有显著性差异,说明病灶位置和病灶表面黏膜特性可能是影响胃上皮内瘤变患者术前活检结果与 ESD 术后病理结果一致性的因素。本次研究结果显示病灶位置位于上 1/3 是术后病理升级的危险因素,提示临床需警惕其 ESD 术后病理升级的可能性,对于病灶上 1/3 的 LGTN 和 HGTN,应积极行 ESD 诊断性切除。

综上所述,胃上皮内瘤变患者术前活检与 ESD 术后病理结果一致性较好,病灶位置位于上 1/3 是影响胃上皮内瘤变患者术前活检 ESD 术后病理升级的危险因素。本次研究的不足之处在于可能存在样本量较少,后续仍需加大样本量进行多中心联合探究。

参考文献

- 1 Zhang X, Li C, Cao W, et al. Alterations of gastric microbiota in gastric cancer and precancerous stages[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 3(11): 5591-5593.
- 2 金小青, 曹金雷. 上皮内瘤变患者采用胃镜活检的临床病

理诊断价值研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(S02): 257-259.

- 3 岳汶, 许梦情, 尹启航, 等. 新疆石河子市胃镜活检患者胃炎, 胃上皮内瘤变及胃癌危险因素的病例对照研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(1): 39-45.
- 4 Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition)[J]. Dig Endosc, 2021, 33(1): 4-20.
- 5 中华医学会病理分会消化病理学组筹备组. 慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(5): 289-293.
- 6 Zou L, Jiang Q, Guo T, et al. Endoscopic characteristics in predicting prognosis of biopsy-diagnosed gastric low-grade intraepithelial neoplasia[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(1): 26-35.
- 7 高荣建, 吴海丽, 毕鑑红, 等. 胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术后病理升级的相关因素分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(26): 3325-3329.
- 8 张秀梅, 罗亚岚, 陶晓峰, 等. 内镜胃黏膜下剥离术前后病理诊断的差异分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(3): 392-395.

(收稿日期 2023-09-06)

(本文编辑 高金莲)

(上接第 173 页)

参考文献

- 1 Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system[J]. Eur J Neurol, 2020, 27(9): e52.
- 2 Tezer H, Bedir DT. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children[J]. Turk J Med Sci, 2020, 50(9): 592-603.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of pediatric febrile seizures[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(10): 2232.
- 6 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[S]. 全科医学临床与教育, 2023, 21(1): 5-9.
- 7 Antoon JW, Hall M, Howard LM, et al. COVID-19 and acute neurologic complications in children[J]. Pediatrics, 2022, 150(5): e2022058167.
- 8 上海医学会儿科分会神经学组. 儿童新型冠状病毒感染

神经系统并发症诊治专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(4): 300-310.

- 9 Mewasingh LD, Chin RFM, Scott RC. Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes[J]. Dev Med Child Neurol, 2020, 62(11): 1245-1249.
- 10 Chen R, Li S, Wang X, et al. Analysis of cytokines and trace elements in children with febrile seizures[J]. Transl Pediatr, 2020, 9(6): 809-817.
- 11 卢一斌, 刘占利, 马效东. NLR 和 RDW 在小儿高热惊厥中的表达及其与 T 淋巴细胞水平的相关性研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(17): 2953-2955, 2959.
- 12 Maniu I, Costea R, Maniu G, et al. Inflammatory biomarkers in febrile seizure: A comprehensive bibliometric, review and visualization analysis[J]. Brain Sci, 2021, 11(8): 1077.
- 13 Miyagi Y, Sasano T, Kato H, et al. Hyponatremia and recurrent febrile seizures during febrile episodes: A meta-analysis[J]. Cureus, 2022, 14(4): e24398.
- 14 刘晓琴. 热性惊厥患儿血清电解质水平与心肌损伤的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(4): 481-484.

(收稿日期 2023-09-04)

(本文编辑 高金莲)