

· 标准 · 方案 · 指南 ·

热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016)

中华医学会儿科学分会神经学组

热性惊厥(febrile seizures)是儿童时期常见的神经系统疾病之一,是惊厥最常见的原因,患病率为3%~5%^[1]。关于热性惊厥的定义、临床诊断及评估、治疗和预防等问题,近年来有一些新的认识。为促进临床儿科医生全面、正确地诊断和处理热性惊厥及相关癫痫综合征,中华医学会儿科学分会神经学组成立专家组,讨论并制定儿童热性惊厥诊断与治疗的专家共识,旨在对热性惊厥患儿进行规范化诊治,避免过度的检查和治疗。

一、概念

热性惊厥是儿童时期年龄依赖性的疾病,首次发作多见于6月龄至5岁。根据2011年美国儿科学会(AAP)标准,热性惊厥为发热状态下(肛温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$,腋温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)出现的惊厥发作,无中枢神经系统感染证据及导致惊厥的其他原因,既往也没有无热惊厥病史^[2]。部分热性惊厥患儿以惊厥起病,发作前可能未察觉到发热,但发作时或发作后立即发现发热,临床上应注意避免误诊为癫痫首次发作^[3]。热性惊厥通常发生于发热后24 h内,如发热 $\geq 3\text{ d}$ 才出现惊厥发作,注意应寻找其他导致惊厥发作的原因。

热性惊厥的确切发病机制未明,主要系脑发育未成熟、发热、遗传易感性三方面因素交互作用所致。引起发热的常见病因包括急性上呼吸道感染、鼻炎、中耳炎、肺炎、急性胃肠炎、幼儿急疹、尿路感染以及个别非感染性的疾病等,病毒感染是主要原因。本病具有明显的家族遗传倾向,常为多基因遗传或常染色体显性遗传伴不完全外显,同卵双胞胎同病率高于异卵双胞胎(62%比16%)^[4]。热性惊厥发病的遗传相关机制涉及个人与家族易感性、炎症与免疫调节反应、神经元兴奋与抑制以及机体与病毒等病原体的相互作用。已报道多个基因和(或)染

色体异常与热性惊厥相关,有些变异和癫痫重叠(表1)^[5]。对首发年龄小或发作频繁者可行基因检测,为进一步精准治疗及预后评估奠定基础。

表1 与热性惊厥相关的易感基因与遗传位点

基因	染色体区域
细胞因子基因	
IL1B	2q14
IL1A	2q14
IL1RA	2q14.2
IL4	5q31.1
IL10	1q31-q32
离子通道以及受体相关基因	
SCN1A	2q24.3
SCN1B	19q13.1
SCN2A	2q24.3
SCN9A	2q24
KCNQ2	20q13.3
GABRG2	5q34
GABRD	1p36.3
CHRNA4	20q13.3
CHRNA2	1q21.3
CACNB4	2q23.3
其他相关基因	
LGI1	10q24
CSNK1G2	19p13.3
BDNF	11p13
IMPA2	18p11.2
NPY	7p15.1
PCDH19	Xq22.1
SEZ6	17q11.2

二、临床诊断及评估

1. 诊断:热性惊厥绝大多数预后良好,根据临床特征分为单纯性热性惊厥和复杂性热性惊厥,发作情况见表2。单纯性占70%~80%,表现为全面性发作,24 h内无复发,无异常神经系统体征。复杂性占20%~30%,发作持续时间长或为局灶性发作,24 h内有反复发作,发作后可有神经系统异常表现,如Todd's麻痹^[3]。热性惊厥持续状态(FSE)是指热性惊厥发作时间 $\geq 30\text{ min}$,或反复发作、发作间期意识未恢复达30 min及以上。Hayakawa等^[6]对381例发热伴惊厥持续状态患儿进行病因分析显

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.10.002

通信作者:秦炯,100044 北京大学人民医院儿科,Email: qinjiong@pkuph.edu.cn;王艺,201102 上海,复旦大学附属儿科医院神经科,Email: yiwang@shmu.edu.cn

示,81.6% 为 FSE,6.6% 为脑病或脑炎,0.8% 为脑膜炎,7.6% 为癫痫,3.4% 为其他原因。因此对 FSE 的诊断必须排除其他病因。

表 2 不同临床分型热性惊厥的发作情况

临床表型	类型	持续时间 (min)	次数
单纯性(符合所有标准)	全面性	<15	单次
复杂性(符合一项或多项)	部分性	15~30	多次

注:复杂性热性惊厥的其他常见特点包括发病年龄可小于 6 月龄或大于 5 岁,发病前或发作后神经系统异常更常见

2. 鉴别诊断:热性惊厥应与发热寒战、婴幼儿屏气发作及晕厥等鉴别。以下情况不应诊断为热性惊厥:既往有癫痫病史者因感染诱发惊厥发作、中枢神经系统感染、中毒性脑病、新生儿发热伴惊厥、全身代谢紊乱、急性中毒或遗传代谢病所致的惊厥。

3. 辅助检查:包括常规实验室检查、脑脊液检查、脑电图与神经影像学检查。主要目的为明确发热的病因,排除引起惊厥的其他疾病^[2,7]。相关建议和推荐见表 3^[2,8-9]。应根据病情选择相应辅助检查:(1)血常规、尿常规、血生化(包括血糖、电解质及血气分析),应常规检查,目的为明确发热原因及鉴别常见的惊厥病因;(2)病史和体检如提示颅内感染,患儿应进行腰椎穿刺检查;(3)单纯性热性惊厥患儿不需常规进行脑电图或神经影像检查^[3,10];

但局灶性发作或有局灶性神经体征者应进行脑电图及神经影像检查。在热性惊厥发作后 1 周内,脑电图监测可见痫样放电或后头部非特异性慢波,不能用于热性惊厥的复发或继发癫痫的预测^[8]。因此在热性惊厥急性发作期,不推荐进行脑电图检查来评估。对于有继发癫痫危险因素的复杂性热性惊厥及 FSE 患儿需要检查和随访脑电图。局灶性发作伴有脑电图局灶性痫样放电可作为癫痫发生的预测指标^[9]。对首次单纯性热性惊厥发作者,不建议常规进行头颅 CT 或磁共振成像(MRI)检查^[3]。对于复杂性热性惊厥患儿,出现以下情况需进行头颅 CT 或 MRI 检查寻找病因:头围异常、皮肤异常色素斑、局灶性神经体征、神经系统发育缺陷或惊厥发作后神经系统异常持续数小时^[3]。对相关脑病变的检出,通常 MRI 较 CT 更敏感,但检查时间相对较长。FSE 的患儿急性期可能发生海马肿胀,远期则可能引起海马萎缩,并可能导致日后颞叶癫痫的发生,必要时复查头颅 MRI。

4. 复发风险的评估:热性惊厥首次发作的复发率为 30%~40%,多在发病后 1 年内复发;≥2 次发作后的复发率为 50%。复发的危险因素:(1)起始年龄小(<18 月龄);(2)发作前发热时间短(<1 h);(3)一级亲属中有热性惊厥史;(4)低热时出现发作。无任何上述危险因素者 2 年复发率为 14%,具备 1 项危险因素者复发率>20%,2 项危险

表 3 热性惊厥患儿发作后检查评估证据与推荐

临床评估与检查	诊断作用	风险与成本分析	利益或风险评估	证据等级	推荐级别
常规实验室检查					
血电解质(钙、磷、镁)、血糖、血气分析、白细胞计数、尿常规	白细胞计数评估细菌感染风险,生化、尿常规检查鉴别相关病因	有创检查,有一定检查成本	有益	B	推荐
腰椎穿刺检查					
(1)任何具有脑膜刺激征或病理征阳性	细菌性颅内感染若没有得到及时有效治疗可致命	有创检查,有一定检查成本	有益	B	强烈推荐
(2)6~12 月龄未接种流感疫苗、肺炎链球菌疫苗或预防接种史不详	细菌性病因没有得到及时有效处理可致命或存留远期后遗症	同上	有益	D	推荐
(3)已使用抗生素治疗,特别是<18 月龄	抗生素治疗可掩盖脑膜炎症状	同上	有益	D	推荐
脑电图检查					
(1)神经系统发育正常的 SFS 者	发作后脑电图痫样放电对癫痫预测价值低 ^[8]	有一定检查成本且易引起家长焦虑	无益	B	不推荐
(2)局灶性发作者	伴脑电图局灶性放电与继发癫痫存在相关性 ^[9]	有一定检查成本	有益	B	推荐
神经影像检查(CT 或 MRI)					
(1)SFS 患儿	无	成本高,CT 有辐射,MRI 需镇静	无益	B	不推荐
(2)CFS 和(或)FSE 患儿	明确结构异常	同上	有益	B	强烈推荐

注:本表参考美国儿科学会 2011 年热性惊厥临床实践指南修改;MRI:磁共振成像,SFS:单纯性热性惊厥,CFS:复杂性热性惊厥,FSE:热性惊厥持续状态;证据等级定义:B 为随机对照试验研究或存在轻微局限性的诊断试验,D 为专家意见、病例报告

因素者复发率 >30% ,3 项危险因素者 >60% ,4 项危险因素的复发率 >70%^[11]。年龄越小,复发风险越高,小于 1 岁的热性惊厥患儿有 50% 的复发可能,而首发年龄大于 3 岁者复发率降至 20%。FSE 与单纯性热性惊厥相比,其再发为 FSE 的风险明显增高,表明长时程热性惊厥发作后易再次发生惊厥持续状态。头颅 MRI 异常者复发风险增高 3.4 倍^[12]。

三、与热性惊厥相关的癫痫或癫痫综合征

10% ~ 15% 的癫痫患者既往有热性惊厥史,热性惊厥后继发癫痫的比例不一,与临床类型和随访时间不同有关^[3]。单纯性热性惊厥、复杂性热性惊厥发展为癫痫的概率分别为 1.0% ~ 1.5% 与 4.0% ~ 15.0%^[3]。热性惊厥继发癫痫的主要危险因素:(1)神经系统发育异常;(2)一级亲属有特发性或遗传性癫痫病史;(3)复杂性热性惊厥。无上述危险因素者约占所有热性惊厥患儿的 60.0% ,其患癫痫的可能性为 0.9% ;存在 1 个危险因素,癫痫发生率为 2.0% ;存在上述 2 个或以上危险因素,癫痫发生率增至 10.0% 。长时程惊厥发作,癫痫发生率为 9.4% 。另外,惊厥发作前发热时间短以及热性惊厥发作次数多也是继发癫痫的危险因素^[13]。

一些癫痫及癫痫综合征可以热性惊厥起病,表现为发热容易诱发,具有“热敏感”的特点或早期呈热性惊厥表现,不易与热性惊厥鉴别,需引起重视。热敏感相关的癫痫综合征包括 Dravet 综合征和遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)^[14]。临床上根据患儿发病年龄、发作表现、脑电图特点、病程演变及家族史等进行诊断。

Dravet 综合征是一种难治性癫痫综合征,2001 年国际抗癫痫联盟(ILAE)将其归为癫痫性脑病。其特征为:(1)1 岁以内起病,常因发热诱发首次发作;(2)主要表现为发热诱发的全面性或半侧阵挛发作,1 次热程中易反复发作;(3)具有热敏感的特点,易发生惊厥持续状态;(4)1 岁以后出现多种形式的无热发作;(5)智力、运动发育倒退;(6)初期脑电图多数正常,1 岁以后出现全导棘慢波或多棘慢波,或局灶性,或多灶性放电。多数患儿药物疗效不佳,发作难以控制。Dravet 综合征是遗传性癫痫常见类型之一,70% ~ 80% 的患儿与 SCN1A 基因突变有关^[15]。SCN9A、PCDH19 等基因突变也可导致此综合征^[15-16]。

GEFS+ 为家族性遗传性癫痫综合征,具有表型异质性,最常见的表型是热性惊厥,发病年龄 3 月龄至 6 岁;其次是热性惊厥附加症,表现为 6 岁后仍出

现有热或无热全身强直阵挛发作;其他表型包括热性惊厥和(或)热性惊厥附加症伴其他全面性发作或局灶性发作。目前通过对家系研究已发现多种离子通道蛋白亚单位基因(SCN1A、SCN2A、SCN1B、GABRG2)突变与 GEFS+ 发病有关^[17]。

伴热性惊厥病史的其他癫痫或癫痫综合征有内侧颞叶癫痫、儿童失神癫痫、Panayiotopoulos 综合征、特发性儿童枕叶癫痫 Gastaut 型、Doose 综合征、少年肌阵挛癫痫、伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫等。

对于反复的热性惊厥发作、局灶性发作或惊厥持续状态、家族史阳性的患儿应警惕热敏感相关的癫痫综合征,进行必要的遗传学检测,同时进行发育评估、脑电图及神经影像学监测。

四、治疗与预防

热性惊厥的治疗分为急性发作期治疗、间歇性预防治疗及长期预防治疗。需根据患儿个体情况和家长意愿进行综合评估与选择(表 4)^[3]。

表 4 热性惊厥的治疗与预防^[3]

类型	处理指征	药物 (各项列举药物 选择其中一种)
惊厥发作 急性期	惊厥发作 > 5 min	地西泮 0.3 mg/kg, 缓慢静脉推注, 单次最大剂量 ≤ 10 mg
	若用药后 10 min 发作仍持续, 可重复静脉推注地西泮或咪达唑仑	咪达唑仑肌肉注射或静脉推注 0.3 mg/kg (≤ 10 mg 每次); 10% 水合氯醛溶液 0.5 ml/kg 灌肠
FSE	惊厥持续 > 30 min	按癫痫持续状态处理指南, 丙戊酸 15 mg/kg 缓慢静脉推注, 持续至少 5 min, 然后静脉滴注每小时 1 ~ 2 mg/kg
间歇性预防	短时间内频繁惊厥发作(6 个月内 ≥ 3 次或 1 年内 ≥ 4 次)或既往惊厥持续状态	发热性疾病初期间断用药至热退, 地西泮口服 0.5 mg/(kg · 次), 发热 24 h 内, 每 8 小时 1 次, ≤ 3 次; 氯硝西泮口服 0.1 ~ 0.3 mg/(kg · d), 每日 1 次; 水合氯醛灌肠 < 3 岁 250 mg/次, > 3 岁 500 mg/次; 左乙拉西坦口服 15 ~ 30 mg/(kg · d), 分 2 次; 卡马西平、苯妥英无效
长期预防	间歇性预防无效或 1 年内发作 ≥ 5 次或 FSE、CFS 等预测癫痫高风险的患儿	持续治疗 1 ~ 2 年, 丙戊酸 20 ~ 30 mg/(kg · d), 分 2 次; 左乙拉西坦 15 ~ 30 mg/(kg · d), 分 2 次; 卡马西平、苯妥英、拉莫三嗪无效

注:FSE:热性惊厥持续状态;CFS:复杂性热性惊厥

1. 急性发作期的治疗:大多数单纯性热性惊厥呈短暂的单次发作,持续时间一般 1 ~ 3 min,不必急于止惊药物治疗^[3]。应保持气道通畅、监测生命体征、保证正常心肺功能,必要时吸氧,建立静脉通路。若惊厥发作持续 > 5 min,则需要尽快使用药物止

惊^[18]。静脉注射地西洋简单快速、安全有效,是一线止惊剂。如难以立即建立静脉通路,咪达唑仑肌肉注射或水合氯醛灌肠也可满意发挥止惊效果。对于 FSE 的病例,需要静脉用药积极止惊,并密切监护发作后状态,积极退热,寻找并处理发热和惊厥的原因。热性惊厥急性期的处理流程见图 1^[18]。

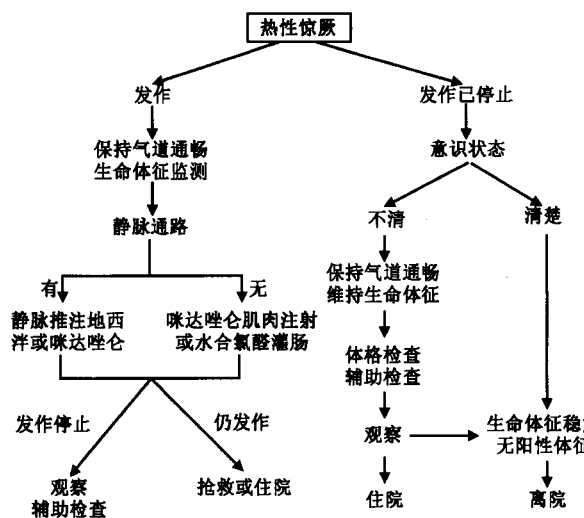


图 1 热性惊厥发作急性期处理流程^[18]

2. 间歇性预防治疗:指征:①短时间内频繁惊厥发作(6个月内 ≥ 3 次或1年内 ≥ 4 次);或②发生惊厥持续状态,需止惊药物治疗才能终止发作。在发热性疾病初期间断足剂量口服地西洋、氯硝西洋或水合氯醛灌肠,大多可有效防止惊厥发生;有报道新型抗癫痫药物左乙拉西坦间歇性用药可预防热性惊厥复发^[19-20]。卡马西平和苯妥英间歇性用药对预防复发疗效欠佳。

3. 长期预防治疗:单纯性热性惊厥远期预后良好,不推荐长期抗癫痫药物治疗^[11]。FSE、复杂性热性惊厥等具有复发或存在继发癫痫高风险的患儿,可考虑长期抗癫痫治疗。用药前应和监护人充分沟通,告知可能的疗效和不良反应。虽然研究证实长期口服苯巴比妥与丙戊酸对防止热性惊厥复发有效,但临床应权衡其利益与药物不良反应的风险。对于长期口服左乙拉西坦预防热性惊厥复发尚需大样本研究进一步评估^[19]。

五、健康教育与长期管理

1. 健康教育与指导:需要对家长进行热性惊厥疾病诊断、防治及管理的系统性指导,减轻家长对疾病的焦虑和担忧,并掌握热性惊厥家庭救治的基本知识。重点强调以下内容:(1)热性惊厥的疾病特点:热性惊厥的发生与年龄、发热和神经系统易感性

相关,虽然人群中患病率较高,为3.0%~5.0%,但单纯性热性惊厥远期预后良好。(2)热性惊厥的治疗原则和预防:没有证据表明对热性惊厥患儿进行预防性抗癫痫药物治疗可降低远期癫痫发生率或改善远期认知结局,但根据惊厥发作频率、程度并结合家长治疗意愿,可给予阶梯式预防治疗。(3)热性惊厥的复发与疾病预后:复发与首发年龄相关,小于12月龄婴儿首次单纯性热性惊厥后复发率高于12月龄以上幼儿;两次单纯性热性惊厥后不管发病年龄,复发率为50%。单纯性热性惊厥患儿继发癫痫发生率仅轻度增高,为1.0%~1.5%^[3];复杂性热性惊厥患儿癫痫发生率增高。(4)惊厥发作期的家庭处理:多为短暂的自限性发作,家长应镇定,将患儿予侧卧位平躺防止意外伤害,不应刺激患儿,清除口腔异物或分泌物防止误吸;若发作超过5 min或发作后意识不清需尽快就医。

2. 疾病管理中的相关问题:退热药不能防止热性惊厥发作,也不会降低热性惊厥复发的风险,而且退热药物有相应的不良反应,应按常规使用退热药物,不应过分积极^[21]。在处理惊厥的同时应积极查找发热的病因,制定相应的治疗方案,防止惊厥的反复发作。

预防接种是疾病管理中常遇到的问题之一。热性惊厥患儿原则上无预防接种禁忌。一些疫苗如三价灭活流感疫苗、肺炎球菌疫苗、百白破、麻风腮疫苗可能引起发热进而导致惊厥^[22-24]。其惊厥发生主要与自身遗传机制有关(如SCN1A、PCDH19等基因突变等)^[25],并非疫苗本身对大脑的直接作用。由疫苗诱发的热性惊厥与其他发热疾病诱发的热性惊厥,在发作严重性、复发率、远期预后等各方面均无明显差异^[26]。应告知家长一些疫苗可能会引起发热并导致惊厥,但不必因此禁忌接种疫苗,否则,患儿将面临更大风险,其预后可能更严重^[27]。

六、小结

热性惊厥为年龄依赖并伴随发热的惊厥发作,应注意与颅内感染等其他导致惊厥的疾病鉴别,同时鉴别热敏感相关的癫痫综合征。应根据临床表现对患儿进行选择性的辅助检查。对有热性惊厥病史或家族史的患儿,应告知家长复发的风险。单纯性热性惊厥远期预后良好,不推荐长期抗癫痫药物治疗预防复发。应对热性惊厥患儿家长做好病情宣教与健康指导。

(王艺 秦炯 刘智胜 孙若鹏 蒋莉 姜玉武 黄绍平 林庆 蔡方成 执笔)

参与本共识审定的专家(以单位和姓氏拼音为序):安徽医科大学第一附属医院(唐久来);北京大学第一医院(韩颖、姜玉武、林庆、杨志仙);北京大学人民医院(秦炯);重庆医科大学附属儿童医院(蔡方成、蒋莉);复旦大学附属儿科医院(孙道开、王艺);福建医科大学附属协和医院(陈燕惠);广西医科大学一附院(韩蕴丽);广州市妇女儿童医疗中心(麦坚凝);哈尔滨市儿童医院(王葳);杭州市儿童医院(李光乾);河北省儿童医院(施荣富);吉林大学一附院(梁东);江西省儿童医院(钟建民);解放军总医院(邹丽萍);宁夏医科大学总医院(卞广波);青海省妇幼保健院(王守磊);山东大学齐鲁医院(孙若鹏);山西省儿童医院(韩虹);上海儿童医学中心(王治平);深圳市儿童医院(廖建湘);首都儿科研究所附属儿童医院(王立文);首都医科大学附属北京儿童医院(方方);四川大学华西二院(罗蓉、钟佑泉);苏州大学附属儿童医院(李岩);天津儿童医院(张玉琴);武汉市儿童医院(刘智胜);乌鲁木齐儿童医院(陈曦);西安交通大学医学院第二附属医院(黄绍平、杨琳);新乡医学院(郭学鹏);新乡医学院三附院(王家勤);中国医科大学附属盛京医院(王华、张俊梅);中南大学湘雅医院(尹飞);浙江大学附属儿童医院(高峰);遵义医学院附院(宋晓梅)

参与本共识整理人员:复旦大学附属儿科医院(张赞健)

参 考 文 献

- [1] 和光祖. 高热惊厥//左启华. 神经系统疾病[M]. 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 2002:424-434.
- [2] Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure[J]. Pediatrics, 2011, 127(2):389-394. DOI: 10.1542/peds.2010-3318.
- [3] 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. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01963.x.
- [4] Eckhaus J, Lawrence KM, Helbig I, et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study[J]. Epilepsy Res, 2013, 105(1-2):103-109. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.02.011.
- [5] Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures[J]. Rev Neurosci, 2014, 25(1):129-161. DOI: 10.1515/revneuro-2013-0053.
- [6] Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, et al. Epidemiology of pediatric convulsive status epilepticus with fever in the emergency department: a cohort study of 381 consecutive cases[J]. J Child Neurol, 2016, 31(10):1257-1264. DOI: 10.1177/0883073816652234.
- [7] Teran CG, Medows M, Wong SH, et al. Febrile seizures: current role of the laboratory investigation and source of the fever in the diagnostic approach[J]. Pediatr Emerg Care, 2012, 28(6):493-497. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3182586f90.
- [8] Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, et al. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure[J]. Epilepsy Behav, 2015, 52(Pt A):200-204. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.09.003.
- [9] Gradisnik P, Zagradisnik B, Palfy M, et al. Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures[J]. Brain Dev, 2015, 37(9):868-873. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.02.005.
- [10] Yusefichaijan P, Dorreh F, Abbasian L, et al. Assessing the prevalence distribution of abnormal laboratory tests in patients with simple febrile seizure[J]. J Pediatr Neurosci, 2015, 10(2):93-97. DOI: 10.4103/1817-1745.159180.
- [11] Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis[J]. Am Fam Physician, 2012, 85(2):149-153.
- [12] Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN, et al. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study[J]. Epilepsia, 2016, 57(7):1042-1047. DOI: 10.1111/epi.13418.
- [13] Lee SH, Byeon JH, Kim GH, et al. Epilepsy in children with a history of febrile seizures[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(2):74-79. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.2.74.
- [14] Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) [J]. Epileptic Disord, 2015, 17(2):124-133. DOI: 10.1684/epd.2015.0737.
- [15] Connolly MB. Dravet syndrome: diagnosis and long-term course [J]. Can J Neurol Sci, 2016, 43 Suppl 3:S3-S8. DOI: 10.1017/cjn.2016.243.
- [16] Gagliardi M, Annesi G, Sesta M, et al. PCDH19 mutations in female patients from Southern Italy[J/OL]. Seizure, 2015, 24: 118-120. (2015-01) [2016-07-01]. [http://www.seizure-journal.com/article/s1059-1311\(14\)00238-6](http://www.seizure-journal.com/article/s1059-1311(14)00238-6). DOI: 10.1016/j.seizure.2014.08.010.
- [17] Hawkins NA, Martin MS, Frankel WN, et al. Neuronal voltage-gated ion channels are genetic modifiers of generalized epilepsy with febrile seizures plus[J]. Neurobiol Dis, 2011, 41(3):655-660. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.11.016.
- [18] Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society[J]. Epilepsy Curr, 2016, 16(1):48-61. DOI: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
- [19] Kimia AA, Bachur RG, Torres A, et al. Febrile seizures: emergency medicine perspective[J]. Curr Opin Pediatr, 2015, 27(3):292-297. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000220.
- [20] Hu LY, Zou LP, Zhong JM, et al. Febrile seizure recurrence reduced by intermittent oral levetiracetam[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(3):171-179. DOI: 10.1002/acr3.34.
- [21] Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention[J]. Curr Opin Pediatr, 2012, 24(2):259-265. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283506765.
- [22] Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, et al. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months[J/OL]. Pediatrics, 2016, 138(1):e20160320. [2016-07-01]. <http://pediatrics.aappublications.org/content/138/1/e20160320>. long. DOI: 10.1542/peds.2016-0320.
- [23] Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures [J/OL]. Pediatrics, 2010, 126(1):e1-e8. (2010-07) [2016-07-01]. <http://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/e1>. long. DOI: 10.1542/peds.2010-0665.
- [24] Policy statement-prevention of varicella: update of recommendations for use of quadrivalent and monovalent varicella vaccines in children[J]. Pediatrics, 2011, 128(3):630-632. DOI: 10.1542/peds.2011-1968.
- [25] Verbeek NE, Jansen FE, Vermeer-De BP, et al. Etiologies for seizures around the time of vaccination[J]. Pediatrics, 2014, 134(4):658-666. DOI: 10.1542/peds.2014-0690.
- [26] 蔡方成. 疫苗接种与癫痫和脑病:被误判了的相互关联性[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(12):881-884. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.12.001.
- [27] Sawyer MH, Simon G, Byington C. Vaccines and febrile seizures: quantifying the risk [J/OL]. Pediatrics, 2016, 138(1):e20160976. [2016-07-01]. <http://pediatrics.aappublications.org/content/138/1/e20160976>. long. DOI: 10.1542/peds.2016-0976.

(收稿日期:2016-07-04)

(本文编辑:李伟)