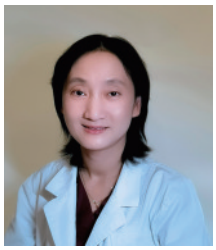
热性感染相关性癫痫综合征专题 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003752

热性感染相关性癫痫综合征



吴 晔，桑 田，管 巧
（北京大学第一医院儿童医学中心，北京 102627）

吴 晔

【摘 要】热性感染相关性癫痫综合征（febrile infection-related epilepsy syndrome，FIRES）是一种发生在既往健康的儿童和青少年的炎症相关急性脑病，以热性感染后出现的超级难治性癫痫持续状态为临床特征，多数预后不良。近年来随着对该病认识的加深，治疗理念也有所转变，更提倡在规范抗癫痫发作治疗的基础上，早期及时免疫治疗和综合支持。本文从FIRES的定义、临床特征、辅助检查、发病机制、诊断及评估、治疗、预后和未来研究方向进行了全面阐述，以期提高认识，改善预后。

【关键词】热性感染相关性癫痫综合征；新发生的难治性癫痫持续状态；感染诱发性脑病综合征
【中图分类号】R729 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-12-15

Febrile infection-related epilepsy syndrome

Wu Ye，*Sang Tian*，*Guan Qian*
（*Department of Pediatrics*，*Children's Medical Center*，*Peking University First Hospital*）

【**Abstract**】Febrile infection-related epilepsy syndrome is an inflammation-related acute encephalopathy that occurs in previously healthy children and adolescents. It is clinically characterized by super-refractory status epilepticus that occurs after a febrile infection and is often associated with poor prognosis. In recent years，with a deeper understanding of this disease，the treatment approaches have shifted to early and timely immunotherapy and comprehensive support on the basis of standardized anti-epileptic seizure treatment. This review comprehensively elaborates the definition，clinical characteristics，auxiliary examinations，pathogenesis，diagnosis and evaluation，treatment，prognosis，and future research directions of febrile infection-related epilepsy syndrome，aiming to enhance understanding and improve prognosis.

【**Key words**】febrile infection-related epilepsy syndrome；new-onset refractory status epilepticus；infection-triggered encephalopathy syndrome

热性感染相关性癫痫综合征（febrile infection-related epilepsy syndrome，FIRES）是一种炎症相关急性脑病，以儿童和青少年多见。通常在前驱发热后24 h至2周出现癫痫发作，并很快进展为超难治性癫痫持续状态（super refractory status epilepticus，SRSE），表现为新发生的难治性癫痫持续状态（new-onset refractory status epilepticus，NORSE），多数预后不佳。既往也被称为急性脑炎伴难治性反复性部分性癫痫（acute encephalitis with refractory，repetitive partial seizures，AERRPS）或学龄期儿童恶性癫痫性脑病（devastating epileptic encephalopathy in school-aged children，DESC）。2018年，由欧美18位成人及儿童神经病学和神经重症专家组成的专家组对FIRES的定义进行了明确并发表了专家共识[1]。2022年国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy，ILAE）发布的癫痫综合征分类和定义中，FIRES被正式归入儿童期起病的癫痫综合征和起病年龄可变（儿童成年期）的癫痫综合征中，属于癫痫综合征伴进行性神经功能倒退[2]。随着对该病认识的加深，2022年国际NORSE共识专家组发表了NORES（包括FIRES）的诊治流程的专家共识[3-4]。本文将结合已有的文献和临床实践对FIRES的定义、发病机制、临床特征、诊断流程及治疗等方面进行阐述，以提高人们对该病的认识。

作者介绍：吴 晔，北京大学第一医院儿童医学中心儿童神经内科主任，二级教授，主任医师，医学博士，博士生导师。在国内外期刊以第一作者或通信作者发表论文180余篇；先后承担国家自然科学基金项目4项、“十三五”重大新药创制专项子课题及“十四五”重点研发计划课题。获宋庆龄儿科医学奖（2023年，第一完成人）。任职中华医学会儿科学分会临床药理学组副组长、中国抗癫痫协会神经调控专业委员会副主任委员、中国抗癫痫协会药物委员会副主任委员、中国抗癫痫协会教育委员会副主任委员；《中国循证儿科杂志》执行副主编，《中华儿科杂志》编委，*Epilepsia Open* 杂志副主编等。研究方向为遗传性及获得性脑白质病的发生机制、癫痫相关皮质发育畸形的分子机制、抗癫痫发作药物临床药理学以及癫痫的神经调控。Email：dryewu@263.net。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20250126.0903.004
（2025-01-27）

1 NORSE和FIRES的定义

NORSE是指在没有活动性癫痫或其他相关神经系统疾病的患者中新出现的难治性癫痫持续状态，不包括有明确病因的急性或活动性结构、中毒或代谢性因素所致[1]。需要注意几点：①诊断病毒性脑炎和自身免疫性脑炎的患者并不排除在NORSE诊断以外；②NORSE可以包括既往存在远期脑损伤患者以及癫痫已“痊愈”的患者（无发作至少10年，且停用抗癫痫发作药物>5年），诊断需要排除活动性癫痫患者；③隐源性NORSE或不明原因NORSE是指经过充分检查（可能历时数周）仍不能明确病因的NORSE；④NORSE不包括意识完全保留的难治性癫痫持续状态，例如持续性部分性癫痫（epilepsia partialis continua，EPC）。

FIRES是以NORSE起病的儿童患者的病因之一，应该归结为感染诱发性脑病综合征（infection-triggered encephalopathy syndrome，ITES）范畴[5]。FIRES患者在NORSE发生前存在前驱热性感染，发热通常发生在癫痫持续状态（status epilepticus，SE）前24 h至2周，发生SE时体温可正常或仍高。需要注意几点：①各年龄均可发病，而不仅限于儿童，但多数患者年龄在2~17岁，中位年龄为8岁；②定义中24 h以上这一时间界定排除了大部分热性惊厥持续状态的儿童患者。

2 FIRES的临床特征及病程演变

患者在起病前通常发育正常，无家族史。疾病过程可以大致分为3个阶段，各阶段之间的界限并不截然[6]。①前驱阶段：常表现为伴发热的感染，可伴呼吸道或消化道症状，体温不一定为高热。此阶段可出现头痛等，但并不特异。②急性阶段：在前驱发热24 h至2周出现癫痫发作，发作时体温可以正常或升高。癫痫起初多为局灶性发作，也可以短暂出现癫痫持续状态，发作频率短期内增多，发作通常表现为双眼向一侧斜视，伴或不伴口角及面部抽动，可伴单侧肢体抽动或进展为双侧强直阵挛性发作。患者数日内进展为SE，且通常为SRSE。此阶段通常可持续数周至数月，持续时间取决于患者病情严重程度及是否得到合理及时的治疗。③慢性阶段：通常数周至数月后，患者的癫痫持续状态逐渐好转，先转变为频繁的电-临床发作或电发作，后逐渐演变为慢性反复性癫痫发作，癫痫发作频率通常为每日发作至每周发作，发作多为局灶性发作，少数患者也可合并癫痫性痉挛发作等其他形式。多数患者在急性阶段向慢性阶段过渡时没有完全无发作期，部分经过早期合理积极治疗的患者在急性阶段过后可有一段时间的无发作期（通常1~2个月），之后再次出现慢性期癫痫发作。少数经过急性期合理积极治疗的患者可以获得长期无发作。慢性阶段的癫痫发作通常为药物难治性。患者在FIRES慢性阶段，除癫痫发作以外，多数遗留高级皮质功能障碍，例如认知功能下降、交往障碍或情绪障碍等。

3 主要辅助检查

3.1 脑电图（electroencephalogram，EEG）

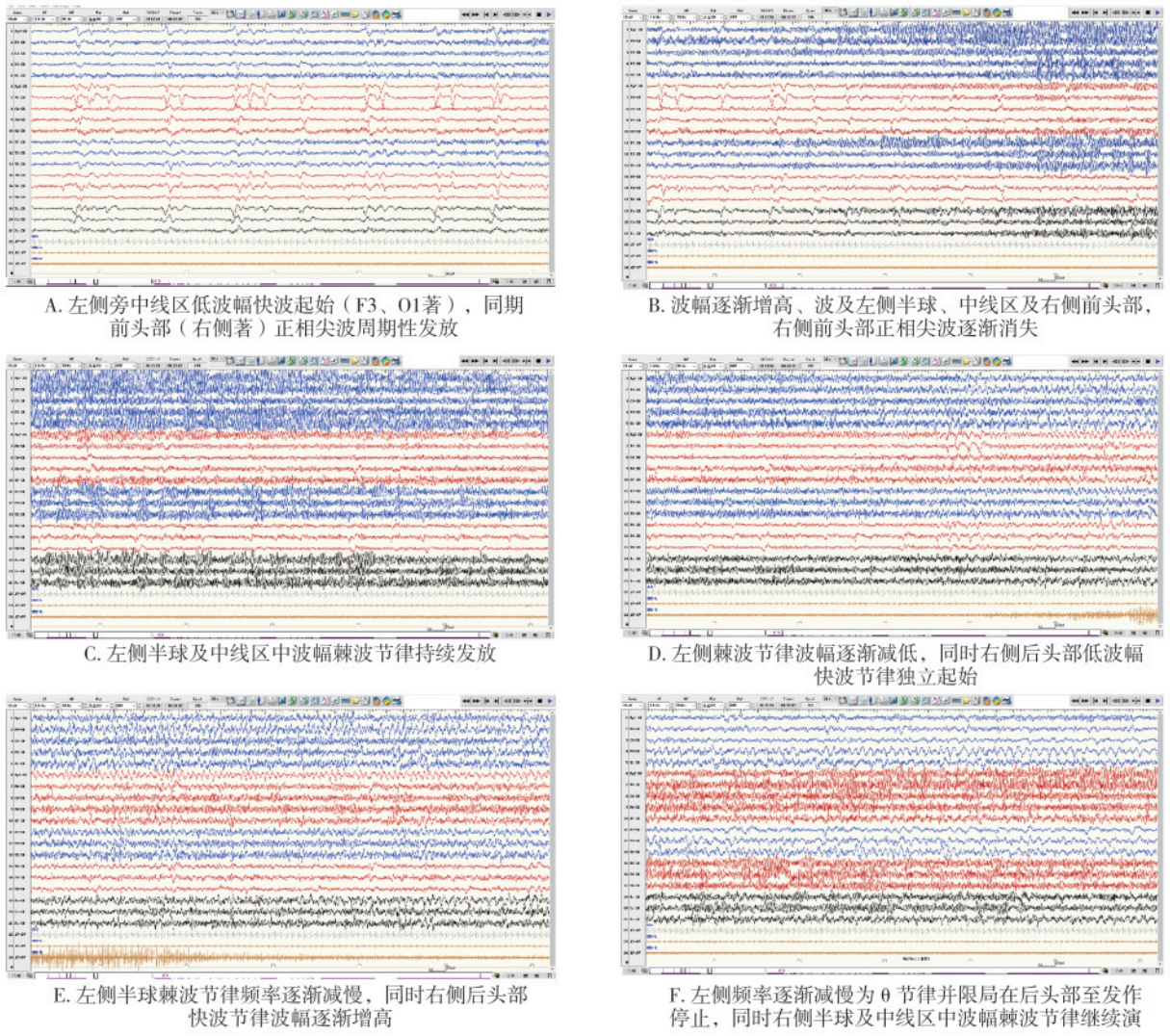
急性阶段EEG背景异常，表现为广泛性或多灶性慢波。EEG通常具有以下3个特征：①反复的极度δ刷（extreme delta brush，EDB）常可见于额及中央区；②癫痫发作负荷逐渐增加：持续视频脑电图（video EEG，VEEG）监测显示在起病后1周之内发作负荷逐渐增加，逐渐表现为频繁、多灶的电发作或电-临床发作；③发作期EEG模式：典型的发作期模式为局灶性低-中波幅快节律（>10 Hz）起始，演变为节律性棘波或棘慢复合波，发作期电活动通常从一侧半球向对侧半球游走（图1：1例2岁FIRES患儿的急性期EEG提示左→右游走性发作，同期泵点咪达唑仑及氯胺酮）。慢性阶段EEG通常表现为背景节律慢，发作间期多灶性慢波、棘波及棘慢波[7]。

3.2 头颅磁共振（magnetic resonance imaging，MRI）

既往报道，在急性阶段，约2/3的患者头MRI正常，约1/3的患者可以出现双侧颞叶、岛叶或基底节T2WI高信号[6]。2019年Culleton S等[8]对文献发表的FIRES患者MRI特点进行总结，发现在129例急性期患者中，头MRI正常占61.2%，颞叶异常信号25.5%，基底节异常信号6.9%，岛叶异常信号5.4%，其他脑叶皮质肿胀4.6%，软脑膜强化4.6%，丘脑异常信号1.5%，脑干异常信号1.5%；在97例慢性期患者MRI中，广泛脑萎缩占49.4%，颞叶内侧硬化24.7%，正常18.5%，白质异常信号11.3%，基底节/丘脑改变5.3%，岛叶或岛叶周围异常信号3.1%，胶质增生2.1%。近年来报道了FIRES患者急性期头MRI显示双侧屏状核对称性T2WI、T2FLAIR高信号并弥散受限（DWI高信号），称为屏状核征（图2），约半数患者病变可以延伸至岛叶或颞叶内侧。屏状核征通常出现在癫痫持续状态后数天（平均10 d），多数患者在数周内消退，该特点被认为是FIRES特征性的MRI改变，但也有报道提示其他炎症相关急性脑病（例如新型冠状病毒相关急性脑病）也可出现类似表现[9]。

3.3 血、脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）相关检查

急性期CSF常规有核细胞数通常正常或轻度升高，生化正常，少数患者脑脊液蛋白轻度升高；多数急性期血及CSF炎性细胞因子/趋化因子升高，以固有免疫系统相关因子为主，主要包括血清白细胞介素12p70（interleukin 12p70，IL-12p70）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、CXC基序趋化因子配体8（C-X-C motif chemokine ligand 8，CXCL8）、巨噬细胞炎性蛋白-1α（macrophage inflammatory protein-1 alpha，MIP-1α）、CC趋化因子配体2（C-C motif chemokine ligand 2，CCL2）等，以及CSF中IL-6、CXCL8、MIP-1α和CCL2等，但上述因子的升高并非FIRES特异性改变，也可见于其他原因



A. 左侧旁中线区低波幅快波起始（F3、O1著），同期前头部（右侧著）正相尖波周期性发放

B. 波幅逐渐增高、波及左侧半球、中线区及右侧前头部，右侧前头部正相尖波逐渐消失

C. 左侧半球及中线区中波幅棘波节律持续发放

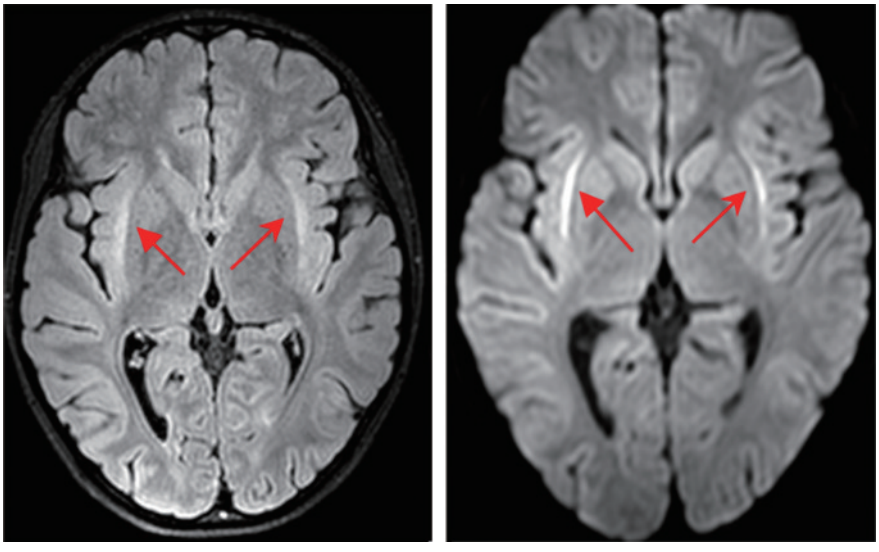
D. 左侧棘波节律波幅逐渐减低，同时右侧后头部低波幅快波节律独立起始

E. 左侧半球棘波节律频率逐渐减慢，同时右侧后头部快波节律波幅逐渐增高

F. 左侧频率逐渐减慢为 θ 节律并限局在后头部至发作停止，同时右侧半球及中线区中波幅棘波节律继续演

注：连续 6 屏，每屏 30 s，6 屏共 3 min

图 1　1 例 2 岁 FIRES 患儿的急性期 EEG



A. T2FLAIR 序列　　B. DWI 序列

注：红色箭头所示为对称性屏状核高信号

图 2　1 例 5 岁 FIRES 患儿的急性期 MRI 的屏状核征

的NORSE或非新发癫痫持续状态的患者[10-11]。还需进行如下检查排除其他病因：包括血乳酸，血氨（NH_3）、电解质、血糖等代谢指标，血/CSF自身免疫性脑炎相关抗体及感染相关病原学检查等。

4 发病机制

FIRES为炎症介导的急性脑病，其发病机制尚不明确。患者很可能存在某些炎症易感因素，在前驱感染诱因下，体内发生免疫系统功能失调，在外周和中枢神经系统发生强烈的炎症反应，介导神经元的过度兴奋[11]。另外，一旦癫痫持续状态发生后又会进一步促进炎症通路的激活，从而导致恶性循环。目前认为固有免疫系统在FIRES发病中可能起主要作用[12]。急性期通常血和CSF固有免疫系统相关细胞因子/趋化因子升高；研究发现FIRES患者存在白细胞介素-1β/白细胞介素1受体1轴（interleukin-1β/interleukin-1 receptor 1 axis，IL-1β/IL-1R1 axis）异常，血清和CSF内源性白细胞介素-1受体拮抗剂（interleukin-1 receptor antagonist，IL-1RA）和IL-1β升高，内源性IL-1RA对白细胞介素-1受体（interleukin-1 receptor，IL-1R）信号的抑制作用下降，且发现部分患者IL-1RA的编码基因白细胞介素-1受体拮抗剂基因（interleukin-1 receptor antagonist gene，*IL1RN*）存在多个非编码区变异；有学者提出CNS小胶质细胞NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）炎性小体/IL-1轴的过度激活是FIRES中的驱动事件，产生促炎症和促癫痫发作环境[13]。

5 诊断及评估

FIRES诊断首先需要符合NORSE，即既往健康的患者新发生的癫痫持续状态，并且在NORSE发生前24 h至2周存在前驱热性感染。另外，诊断FIRES很重要的一点是需要排除其他可以引起癫痫持续状态的病因，包括感染性脑炎（例如病毒性脑炎）、自身免疫性脑炎、遗传代谢性脑病以及毒物所致中毒性脑病等。

根据2022年ILAE发布的癫痫综合征分类和定义文件，根据以下必需、警示和排除标准进行临床诊断（表1）[2]。

诊断时通常需要进行以下辅助检查排查病因。①头颅影像学：MRI平扫+增强；必要时头颅CT、MRA及MRV；②全血及血清：血常规、血生化、CRP、自身免疫性脑炎及SLE等自身抗体、细胞因子/趋化因子检测、病原学检测；③CSF：常规、生化、乳酸、新喋呤、细胞因子/趋化因子，病原学检测；④必要时毒物检测及遗传学检测。

6 治 疗

目前FIRES的治疗尚缺乏高质量临床研究证据，多基于小样本病例系列或病例报告的研究结果。2022年国际NORSE共识专家组发表了NORES（包括FIRES）诊治流程的专家共识，对于该病的治疗进行了归纳和整理。但该共识并未单独区分FIRES，而是对包含FIRES的NORSE诊治的整体共识[3-4]。2021年由21位专家组成的FIRES工作小组提出

表1 FIRES的诊断要点

项目	必需条件	警示标准	排除标准
癫痫发作	①在癫痫发作前1周内非特异性发热性感染 ②局灶或多灶性发作，常进展为双侧强直-阵挛发作 ③通常在起病2周内癫痫发作频率及严重程度进展为超难治性癫痫持续状态		起病前癫痫病史
EEG	背景慢波，伴多灶性痫性放电，频繁的局灶性电发作或电-临床发作	单灶性癫痫发作	
起病年龄		<2岁	<1岁或>30岁
发育		起病前存在智力障碍	
神经系统检查		起病前神经系统检查异常	
影像学			起病时MRI显示与发作相对应的致痫病灶
其他检查			①腰穿提示中枢神经系统感染 ②脑脊液或血清存在致病性自身免疫性抗体 ③明确代谢或遗传性病因 ④中毒性脑病
长期预后		①不存在药物难治性癫痫 ②不存在学习困难或认知障碍 ③MRI不存在脑萎缩	

了FIRES评估和治疗的建议[14]。以下是结合上述文献，并根据本单位诊疗经验提出的针对FIRES的治疗建议。

FIRES急性期治疗要点如下。①SE开始后48~72 h：按照SE治疗流程应用抗癫痫发作药物及麻醉药终止SE，但如果为超难治性SE，对上述药物效果差；针对可能病原进行抗感染治疗（如应用阿昔洛韦）；呼吸循环支持治疗；尽快完成所有病因学相关辅助检查（见“5 诊断及评估”）。②1周内：启动一线免疫治疗，病原学检查阴性后，应用静脉大剂量甲泼尼龙（单日剂量可达20 mg/kg），同时应用大剂量丙种球蛋白（2 g/kg）；如高度怀疑自身免疫性脑炎，可进行血浆置换（但不能延误后续二线治疗）；启动生酮饮食；启动二线免疫调节治疗：如果一线治疗效果不佳，且缺乏自身免疫性脑炎证据，尽快应用IL-1RA阿那白滞素[15]或白细胞介素-6拮抗剂托珠单抗。③1周之后：继续维持阿那白滞素（每日应用）和/或托珠单抗（1~2周后可重复，之后1次/月）治疗，可应用至少3个月；继续生酮饮食；调整口服抗癫痫发作药物，尽量下调静脉麻醉药；支持治疗。

FIRES慢性期治疗要点：①以抗癫痫发作治疗为主，包括调整口服抗癫痫发作药物、生酮饮食或迷走神经刺激等治疗；②尝试免疫调节治疗，对于仍有频繁发作或停用急性期免疫治疗后症状加重的患者，可以尝试再次应用免疫调节治疗，包括阿那白滞素、托珠单抗及糖皮质激素等；③神经功能康复训练。

7 预 后

总体预后不佳。既往报道儿童死亡率12%，成人死亡率更高。多数患者遗留长期神经系统后遗症，包括药物难治性癫痫、认知障碍、行为异常、运动障碍等，严重的患者甚至长期处于植物状态。随着近2年来对于该病早期识别水平的提高，早期积极合理应用免疫调剂治疗，相信FIRES的预后会较既往报道明显改善。

8 未来的研究方向

FIRES作为新认识的一类炎症相关脑病，还有很多问题亟待解决：发病机制尚需阐明，以明确并探索新的治疗靶点；患者炎症易感因素的机制；需要开展前瞻性研究以确定最佳急性期治疗流程；探索对于FIRES更特异性的生物标志物用于鉴别诊断、病情判断及疗效评估。

参 考 文 献

[1] Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions[J]. Epilepsia, 2018, 59(4): 739-744.

[2] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions[J]. Epilepsia, 2022, 63(6): 1398-1442.

[3] Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): summary and clinical tools[J]. Epilepsia, 2022, 63(11): 2827-2839.

[4] Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): summary and clinical tools[J]. Epilepsia, 2022, 63(11): 2827-2839.

[5] Sakuma H, Thomas T, Debinski C, et al. International consensus definitions for infection-triggered encephalopathy syndromes[J]. Dev Med Child Neurol, 2025, 67(2): 195-207.

[6] Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Dev Med Child Neurol, 2020, 62(8): 897-905.

[7] Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, et al. Early ictal and interictal patterns in FIRES: the Sparks before the blaze[J]. Epilepsia, 2017, 58(8): 1340-1348.

[8] Culleton S, Talenti G, Kaliakatsos M, et al. The spectrum of neuroimaging findings in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a literature review[J]. Epilepsia, 2019, 60(4): 585-592.

[9] Meletti S, Giovannini G, D'Orsi G, et al. New-onset refractory status epilepticus with claustrum damage: definition of the clinical and neuroimaging features[J]. Front Neurol, 2017, 8: 111.

[10] Hanin A, Cespedes J, Dorgham K, et al. Cytokines in new-onset refractory status epilepticus predict outcomes[J]. Ann Neurol, 2023, 94(1): 75-90.

[11] Tan TH, Perucca P, O'Brien TJ, et al. Inflammation, ictogenesis, and epileptogenesis: an exploration through human disease[J]. Epilepsia, 2021, 62(2): 303-324.

[12] Clarkson BDS, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, et al. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Ann Neurol, 2019, 85(4): 526-537.

[13] Lin WS, Hsu TR. Hypothesis: Febrile infection-related epilepsy syndrome is a microglial NLRP3 inflammasome/IL-1 axis-driven autoinflammatory syndrome[J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10(6): e1299.

[14] Koh S, Wirrell E, Vezzani A, et al. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a Report from FIRES workshop[J]. Epilepsia Open, 2021, 6(1): 62-72.

[15] Lai YC, Muscal E, Wells E, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an international cohort[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(12): 2467-2474.

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

吴 晔，桑 田，管 巧. 热性感染相关性癫痫综合征[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(3)：275-279.