热性感染相关性癫痫综合征专题

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003754

生酮饮食、阿那白滞素及托珠单抗治疗急性期热性感染相关性癫痫综合征的疗效及安全性分析

刘　伟，邓　洞，桑　田，张　捷
（北京大学第一医院儿童医学中心，北京　100034）

【摘　要】**目的：**采用Meta分析探讨生酮饮食治疗、阿那白滞素及托珠单抗治疗热性感染相关性癫痫综合征（febrile infection-related epilepsy syndrome，FIRES）的疗效和安全性。**方法：**以FIRES、生酮饮食治疗、阿那白滞素和托珠单抗为检索词，检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Clini calttrials.gov、中国知网、万方和维普数据库，检索时限为建库至2024年12月13日。由2名评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献并评价纳入研究的偏倚风险。采用Review Manager进行Meta分析。**结果：**在549项研究中，45例病例报告和病例系列符合入选标准，共有45篇回顾性研究，其中25篇、8篇、17篇文献分别被纳入生酮饮食治疗、托珠单抗、阿那白滞素组，分别有66例、8例、54例患者被纳入生酮饮食治疗、托珠单抗、阿那白滞素组，其中有3篇个案报道中3例患者均接受托珠单抗及阿那白滞素治疗。Meta分析结果显示，生酮饮食治疗、阿那白滞素和托珠单抗治疗FIRES急性期有效率分别为68%（95%CI=51%~85%，I^2=71%，P<0.01）、57%（95%CI=35%~80%，I^2=71%，P<0.01）、100%（95%CI，79%~100%，I^2=0%，P=1.00），差异无统计学意义。生酮饮食治疗、阿那白滞素、托珠单抗组存活率分别为96%（95%CI=89%~100%，I^2=0%，P=1.00）、96%（95%CI=89%~100%，I^2=0%，P=1.00）、100%（95%CI=80%~100%，I^2=0%，P=1.00）。生酮饮食治疗、阿那白滞素、托珠单抗组不良反应发生率为22%（95%CI=7%~37%，I^2=81%，P<0.01）、19%（95%CI=2%~36%，I^2=67%，P<0.01）、0%（95%CI=0%~21%，I^2=0%，P=1.00）。**结论：**生酮饮食治疗、阿那白滞素和托珠单抗均可减少FIRES急性期癫痫发作频次，生酮饮食治疗、阿那白滞素治疗不良反应发生率相对较高，低血糖、感染等不良反应在治疗中可能常见。

【关键词】生酮饮食；阿那白滞素；托珠单抗；热性感染相关性癫痫综合征
【中图分类号】R72　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-12-16

Efficacy and safety of ketogenic diet, anakinra, and tocilizumab in treatment of febrile infection-related epilepsy syndrome in the acute stage

Liu Wei, Deng Jiong, Sang Tian, Zhang Jie
(*Children's Medical Center, Peking University First Hospital*)

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the efficacy and safety of ketogenic diet, anakinra, and tocilizumab in the treatment of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) through a meta-analysis. ***Methods***: With FIRES, ketogenic diet, anakinra, and tocilizumab as search terms, the databases of PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, Clinicalttrials.gov, CNKI, Wanfang Data, and VIP were searched for related articles published up to December 13, 2024. Two reviewers independently screened the articles according to the inclusion and exclusion criteria and assessed the risk of bias of the studies included. Review Manager was used to perform the meta-analysis. ***Results***: Among the 549 studies, 45 case reports and case series met the inclusion criteria, and there were 45 retrospective studies in total, among which 25, 8, and 17 were included in the ketogenic diet group, the tocilizumab group, and the anakinra group, respectively, with 66 patients in the ketogenic diet group, 8 in the the tocilizumab group, and 54 in the anakinra group. There were 3 case reports, in which all 3 patients were treated with tocilizumab and anakinra. The meta-analysis showed that in the treatment of FIRES in the acute stage, ketogenic diet, anakinra, and tocilizumab showed a response raet of 68% (95%CI=51%-85%, I^2=71%, P<0.01), 57% (95%CI=35%-80%, I^2=71%, P<0.01), and 100% (95%CI=79%-100%, I^2=0%, P=1.00), respectively, with no statistical differences between studies. The survival rate was 96% (95%CI=89%-100%, I^2=0%, P=1.00) in the ketogenic diet group, 96% (95%CI=89%-100%, I^2=0%, P=1.00) in the anakinra group, and 100% (95%CI=80%-100%, I^2=0%, P=1.00) in the tocilizumab group. The incidence rate of adverse reactions was 22% (95%CI=7%-37%, I^2=81%, P<0.01) in the ketogenic diet group, 19% (95%CI=2%-36%, I^2=67%, P<0.01) in the anakinra group, and 0% (95%CI=0%-21%, I^2=0%, P=1.00) in the tocilizumab group. ***Conclusion***: Ketogenic diet, anakinra, and tocilizumab can reduce the frequency of seizures in acute stage of

作者介绍：刘　伟，Email：2111210162@stu.pku.edu.cn，研究方向：儿童神经。
通信作者：张　捷，Email：zhangjie2013bjmu@163.com。
基金项目：中国抗癫痫协会癫痫基金“新锐酮学”研究资助项目（编号：CX-B-2021-13）；北京亦城合作发展基金会罕见病科研课题资助项目（编号：YCXJ-JZ-2023-017）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250127.1509.002（2025-02-05）

FIRES, and ketogenic diet and anakinra treatment have a relatively high incidence rate of adverse reactions. Hypoglycemia and infection are adverse reactions commonly observed during treatment.

【Key words】ketogenic diet; anakinra; tocilizumab; febrile infection-related epilepsy syndrome

难治性癫痫持续状态（refractory status epilepticus，RSE）是一种严重的神经系统急症，定义为尽管苯二氮䓬类药物初始剂量充足并随之给予合理的抗癫痫药物，但仍存在持续的临床或脑电图癫痫发作[1]。新发难治性癫痫持续状态（new-onset refractory status epilepticus，NORSE）是RSE最严重的临床形式之一。NORSE指在没有活动性癫痫或其他相关神经系统疾病的健康人中，突然出现的与明确的急性中毒、急性代谢紊乱或急性脑结构性病变无关的RSE[2]。尽管进行了充分的诊断检查，但至少有50%的NORSE患者仍然是未找到明确病因的，这些疾病通常诊断为“隐源性”NORSE（cryptogenic NORSE，cNORSE）。若患者在癫痫发作前2周至24 h内有发热感染病史，则归为热性感染相关性癫痫综合征（febrile infection-related epilepsy syndrome，FIRES）。FIRES通常影响先前健康的儿童，在发热24 h至2周后出现癫痫发作，并迅速发展为持续数月的超长难治性癫痫持续状态（super-refractory status epilepticus，SRSE），伴有意识障碍，通常需要重症监护室支持治疗。数周或数月后，癫痫持续状态逐渐好转，进入慢性期[3]，表现为药物难治性癫痫、认知功能障碍及行为异常等。虽然cNORSE与FIRES的病因尚不清楚，目前的研究推测FIRES与感染诱发细胞因子风暴引起的中枢神经系统受累有关[4]，其病理生理机制可能与过度产生具有致痫活性的促炎细胞因子[如白细胞介素（interleukin，IL）-6和IL-1]有关，非特异性感染（并非该综合征的原因）很可能会引发炎症级联反应，从而降低癫痫发作阈值，引发大量神经源性炎症反应，这些反应会导致癫痫复发和癫痫持续状态。Hanin A等[5]研究发现SE患者血清和脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）中IL-6、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）、IL-8、趋化因子配体3（CC-chemokine ligand 3，CCL 3）、巨噬细胞炎性蛋白1α（macrophage inflammatory protein-1 alpha，MIP-1α）等促炎细胞因子/趋化因子水平明显高于非SE患者。与非隐源性RSE患者相比，cNORSE患者的血清先天免疫促炎细胞因子/趋化因子（IL-8、CCL2和MIP-1α）明显较高。血清和CSF中细胞因子/趋化因子水平升高的NORSE患者在出院时和SE结束后的不良结局相关[5]。并因此推测FIRES病因与自身固有免疫系统功能紊乱有关。FIRES患者预后差，急性期病死率高，对多种抗发作药物、麻醉剂、生酮饮食及免疫抑制剂反应差或无效，近年来研究提示阻断经典炎症通路和下游信号级联（IL-1和IL-6）的生物疗法可能是一种有前景的治疗选择。

本文通过系统综述和Meta分析，探讨生酮饮食治疗、托珠单抗、阿那白滞素治疗FIRES的疗效，为临床治疗选择提供参考。

1 方 法

1.1 文献检索

1.1.1 检索数据库 包括PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Clini calttrials.gov、中国知网、万方和维普数据库。

1.1.2 数据检索时间段 数据库建库至2024年12月13日。

1.1.3 中文检索式 以万方数据库为例，检索式：（生酮饮食 OR 托珠单抗 OR 白细胞介素6受体单克隆抗体 OR IL-6受体单克隆抗体 OR 阿那白滞素 OR 白细胞介素-1受体拮抗剂 OR IL-1受体拮抗剂）AND（热性感染相关性癫痫综合征 OR febrile infection-related epilepsy syndrome OR FIRES）。

1.1.4 英文检索式 [(diet, ketogenic) OR (ketogenic diet) OR (diets, ketogenic) OR (ketogenic diets) OR (modified atkins diet) OR (low glycemic index treatment) OR (medium-chain triglyceride diet) OR (tocilizumab) OR (RHPM-1) OR (atlizumab) OR (monoclonal antibody) OR (roactemra) OR (BAT1806) OR (MSB11456) OR (anakinra) OR (IL1 inhibitor) OR (interleukin 1 receptor antagonist protein) OR (IL-1Ra) OR (kineret) OR (antril)] AND [(febrile infection-related epilepsy syndrome) OR (FIRES)]。

1.2 纳入标准

纳入标准：①研究对象符合FIRES诊断标准[2]；②FIRES急性期和慢性期使用生酮饮食治疗、阿那白滞素或托珠单抗治疗的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）、观察性研究（非RCT、队列研究、病例报告）和系统评价/Meta分析，急性期为癫痫发作起病90 d之内；③主要结局指标：治疗后癫痫发作控制率；④次要结局指标（非必要的纳入标准）如不良反应发生率、存活率。排除标准：①综述、述评、评论、动物研究、会议摘要、新闻稿；②非英文或中文文献；③无法获得全文。

1.3 资料提取

①文献基本信息：第一作者、发表杂志、发表年份等；②研究人群基线特征：年龄<18岁定义为儿童、起病年龄、性

别；③生酮饮食治疗、阿那白滞素及托珠单抗治疗后癫痫发作频次改变，不良反应发生率；④生酮饮食治疗、阿那白滞素及托珠单抗用药剂量和方法；⑤偏倚风险评价的关键要素。

1.4 结局指标

1.4.1 主要结局指标 治疗癫痫发作有效率：治疗后癫痫发作频次减少50%及以上的患者比例。有效（有反应）：与应用之前相比，癫痫发作频次减少≥50%的患儿。治疗有效具体包括：①完全控制，临床无发作；②有效，治疗后癫痫发作频率较治疗前减少50%及以上。无效指与基线期相比，癫痫发作频率增加或者减少<50%。

1.4.2 次要结局指标 不良反应发生率：治疗过程中出现的治疗相关不良反应患者数占总体比例。存活率：急性期及慢性期末次随访时存活患者数占总体比例。

1.5 文献筛选、数据提取

每项研究由2名作者独立评估，提取相关信息，并对筛选的信息进行交叉核对，以确保数据的完整性、客观性和正确性。再由第3人检查了所有纳入文献，以确保数据的正确解读。分歧通过讨论和协商解决。

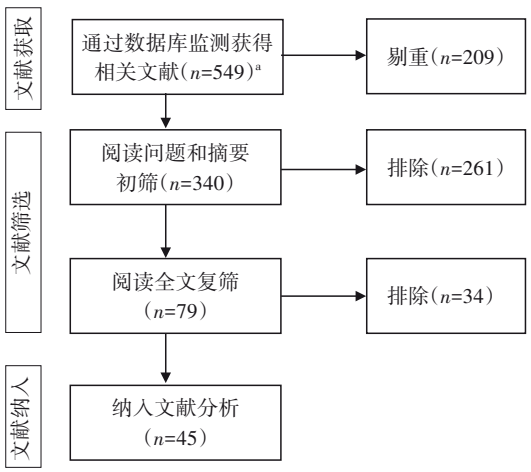
1.6 质量评价及统计分析

由2名作者独立评估纳入研究的风险偏倚。随机对照试验采用Cochrane偏倚风险评估工具进行方法学质量评价，观察性研究采用纽卡斯尔-渥太华量表（the Newcastle-Ottawa-Scale，NOS）进行评价，采用Review Manager 5.3软件进行Meta分析，无对照二分类变量以其发生率及其标准误作为效应分析统计量，并提供95%CI。Meta分析的水准设为α=0.05。

2 结 果

2.1 检索结果和研究特征

文献检索结果见图1。共检索到549篇相关文献，删除重复记录209篇。2名独立审稿人阅读了标题和摘要后，261项研究被删除。阅读全文后排除34项研究。最终纳入45篇文献[6-50]，其中英文文献38篇[11-26,28-38,41-50]，中文文献7篇[6-10,27,40]，共136例患者。



注：a，数据库相关文献：Pumbed（79），Embase（188），Web of Sceince（230），Cochrane Library（0），Clini calttrials.gov（0），万方（27），维普（21），中国知网（6）

图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征

纳入Meta分析的45项研究的特征见表1~表3，均为回顾性研究。所有纳入的45项研究均为病例报告或病例系列。因此它们被评估为具有高偏倚风险。在所有研究中，在这些患者中，54例接受阿那白滞素治疗，8例接受托珠单抗治疗，66例患者接受了生酮饮食治疗。所有研究都提到了癫痫的疗效，44篇文献提及急性期应用，Lai YC等[34]报道了1项纳入患者数目最大的队列研究。其中25例患儿接受阿那白滞素的治疗，阿那白滞素开始应用的中位时间为20（14~25）d，使用的中位时间为86（13~257）d，初始中位剂量为3.8（3~5）mg/（kg·d）。在使用阿那白滞素前，所有患儿均应用了至少4种抗癫痫药物，其中22例（88%）应用了糖皮质激素和免疫球蛋白，其中11例应用阿那白滞素治疗后1周较治疗前发作频率减少50%以上，病死率为12%。仅有3篇文献提及慢性期应用，因数据量少，不能进行Meta数据分析，托珠单抗共1例患者末次随访时无效；慢性期阿那白滞素治疗组共有8例患者，3例末次随访癫痫发作减少≥50%，其中Aledo-Serrano A等[31]报道了包含5例FIRES慢性期儿童患者的病例系列报告，所有患者癫痫基线发作频率为每月13次，均接受阿那白滞素治疗。阿那白滞素的起始剂量为每日100 mg，在FIRES起病后中位数7年开始应用，其中3例患者（60%）癫痫发作频率降低20%~50%，同时行为和沟通能力改善，其中1例患儿急性期3.5年后因阿那白滞素治疗无效调整为托珠单抗，6个月后癫痫发作频率较基线降低30%。

表1 托珠单抗治疗组文献基本特征

文献	年份（年）	例数	年龄（岁）	应用距癫痫发作时间（d）	随访时间	治疗方案	应用前免疫治疗	有效率（%）	不良反应
王营等[40]	2022	1	5.2	36.0	1年	4 mg/kg，2周/次，共4次	IVIG、激素	100	无
Girardin ML等[41]	2022	1	5.0	17.0	1年	4 mg/kg，1周/次，共2次	IVIG、激素	100	无
Aledo-Serrano A等[31]	2022	1	6.0	3.5	1年	不详	无	0	无
Kurimoto T等[42]	2022	1	13.0	36.0	251 d	8 mg/kg，2周/次，共2次	IVIG、激素	100	无
Gaspard N[43]	2020	1	14.0	31.0	4个月	4 mg/kg，1周/次，共2次	IVIG、激素	100	无
Stredny CM等[44]	2020	1	6.0	20.0	1年	8 mg/kg，2周/次，共4次	IVIG、激素、阿那白滞素	100	无
Cantarín-Extremera V等[46]	2020	2	8.0	21.0	3个月	4 mg/kg，1周/次，共2次	IVIG、激素	100	无
Dilena R等[45]	2024	1	5.0	12.0	2.5年	4 mg/kg，共1次	IVIG、激素、阿那白滞素	100	无

表2 阿那白滞素治疗组文献基本特征

文献	年份（年）	例数	年龄（岁）	应用距癫痫发作时间	随访时间	治疗方案	应用前免疫治疗	有效率（%）	不良反应
Howe CL等[28]	2023	1	9	14 d	6个月	4 mg/(kg·d)，后20 mg/(kg·d)	IVIG、激素	100	无
Lai YC等[29]	2022	10	10(4.7~17)	20.5(10~28) d	3周	7.5(4.2~7.8) mg/(kg·d)	IVIG、激素	50	无
Shrestha A等[30]	2023	6	11.08（8.19~11.23）	11(9.25~13.50) d	40(35~51)个月	不详	IVIG、激素(83)	100	无
Aledo-Serrano A等[31]	2022	5	8(6~10)	7(2~14)年	9(7~26)个月	100 mg/d	IVIG、激素	25	无
Perulli M等[32]	2022	1	11	31 d	13个月	100 mg/d，22 d	IVIG、激素	100	感染(100%)
Meenakshi-Sundaram S等[50]	2020	1	14	34 d	40 d	100 mg/d	IVIG、激素	0	无
Yang JH等[33]	2020	1	6	28 d	9个月	200 mg/d	IVIG、激素	100	无
Lai YC等[34]	2020	25	8(5.2~11)	20(14~25) d	321(219~420) d	3.8(3~5) mg/(kg·d)，86(13~257) d	IVIG(88%)、激素(88%)	44	感染(40%)，DRESS(8%)，白细胞减少(4%)
Stredny CM等[44]	2020	1	6	13 d	81 d	不详	IVIG、激素	0	无
Dahl AR等[35]	2018	1	2	14 d	3年	5 mg/(kg·d)	IVIG、激素	100	DRESS
Kenney-Jung DL等[36]	2017	1	2.6	6 d	1年	200 mg/d	IVIG、激素	100	DRESS
Sa M等[37]	2019	2	7(5~9)	32.5(22~43) d	16.5(15~18)个月	5~10 mg/(kg·d)	无	50	无
L'Erario M等[38]	2021	1	8	36 d	6个月	200 mg/d	IVIG、激素	100	无
Rachfalska N等[39]	2021	1	4	42 d	9个月	不详	IVIG、激素	0	无
Dilena R等[45]	2019	1	10	1.5年	7月	2.5 mg/kg	IVIG、激素	100	无
Harrar DB等[48]	2024	1	5	4 d	2.5年	5 mg/(kg·d)，1次/d	IVIG、激素	0	无
Cupane TL等[49]	2024	1	8	34 d	3年	50 mg/d，29 d	IVIG、激素	0	无

表3 生酮饮食治疗组文献基本特征

文献	年份（年）	例数	年龄（岁）	应用距癫痫发作时间	随访时间	应用前免疫治疗	有效率（%）	不良反应
丁敬婷和张小清[6]	2022	2	8.7	7.5(7~8) d	1年	激素(50%)、IVIG(50%)	50	无
吴春风等[7]	2014	2	11.5	56(42~70) d	1年	激素、IVIG	100	无
邓瑶等[8]	2022	5	5.8	40(9~65) d	6个月	激素、IVIG	100	腹泻(60%)
杨伟明和孙丹[9]	2019	1	4.91	11 d	2月	激素、IVIG	100	无
张金霞和刘露[10]	2021	2	9.53	23.5(12~35) d	/	激素、IVIG	100	无
Nabbout R等[11]	2023	2	2.08	2~5(3~5) d	/	无	0	低血糖(50%)
Li WJ等[12]	2021	1	3	14 d	6个月	无	100	无
Baba S等[13]	2020	1	8	6 d	15个月	激素、IVIG	100	肝损
Wang XH[14]	2020	10	9	9(2~22) d	12个月	无	80	尿道结石(30%)
Arayakarnkul P和homtho K[15]	2019	2	7.6	16 d	83 d	激素	50	无
Peng P等[16]	2019	7	8	3(1~11) d	40 d	激素(71%)、IVIG(100%)	85	腹泻(57%)、高脂血症(57%)
Reghu R等[17]	2016	1	11	7 d	/	激素、IVIG	0	无
Appavu B等[18]	2016	2	6	9(8~10) d	1年	无	50	无
Rivas-Coppola MS等[19]	2016	4	4.7	5(1~14) d	12个月	激素、IVIG(75%)	0	无
Sharma VK等[20]	2015	1	13	13 d	1年	激素、IVIG	100	肠麻痹
Cherian P和Nickels K[21]	2014	1	4	20 d	4个月	无	0	无
Singh RK等[22]	2014	2	8.5	10(3~13) d	1个月	激素	100	无
Sort R等[23]	2012	1	11	48 d	4年	激素、IVIG	100	无
Ismail FY和Kossoff EH[24]	2011	1	14	90 d	1年	无	100	无
Nabbout R等[25]	2010	9	6.41	17(4~55) d	1年	无	77	无
Farias-Moeller R等[26]	2016	7	5	15(7~41) d	5个月	/	57	高脂血症(14%)
陈小璐等[27]	2018	1	5.7	53 d	1年	无	100	无
Yoneno S等[47]	2024	1	5	2 d	2.5年	激素、IVIG	0	无
Harrar DB等[48]	2024	1	4	15 d	9个月	无	100	高尿酸血症
Cupane TL等[49]	2024	1	8	118 d	3年	激素、IVIG、阿那白滞素	100	无

2.3 偏倚风险评价

由于本文的分析中没有纳入随机对照试验RCT，因此本研究使用NOS量表进行了偏倚风险评估。45项研究的NOS结果为3~4分，由于纳入研究样本量小，缺乏统计学意义，一些阴性结果未发表，可能存在发表偏倚。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 主要结局指标——急性期癫痫发作有效率 急性期生酮饮食治疗、托珠单抗组、阿那白滞素组患者有效率分别为68%（95%CI=51%~85%，I^2=71%，P<0.01）、100%（95%CI=79%~100%，I^2=0%，P=1.00）、57%（95%CI=35%~80%，I^2=71%，P<0.01），见图2。

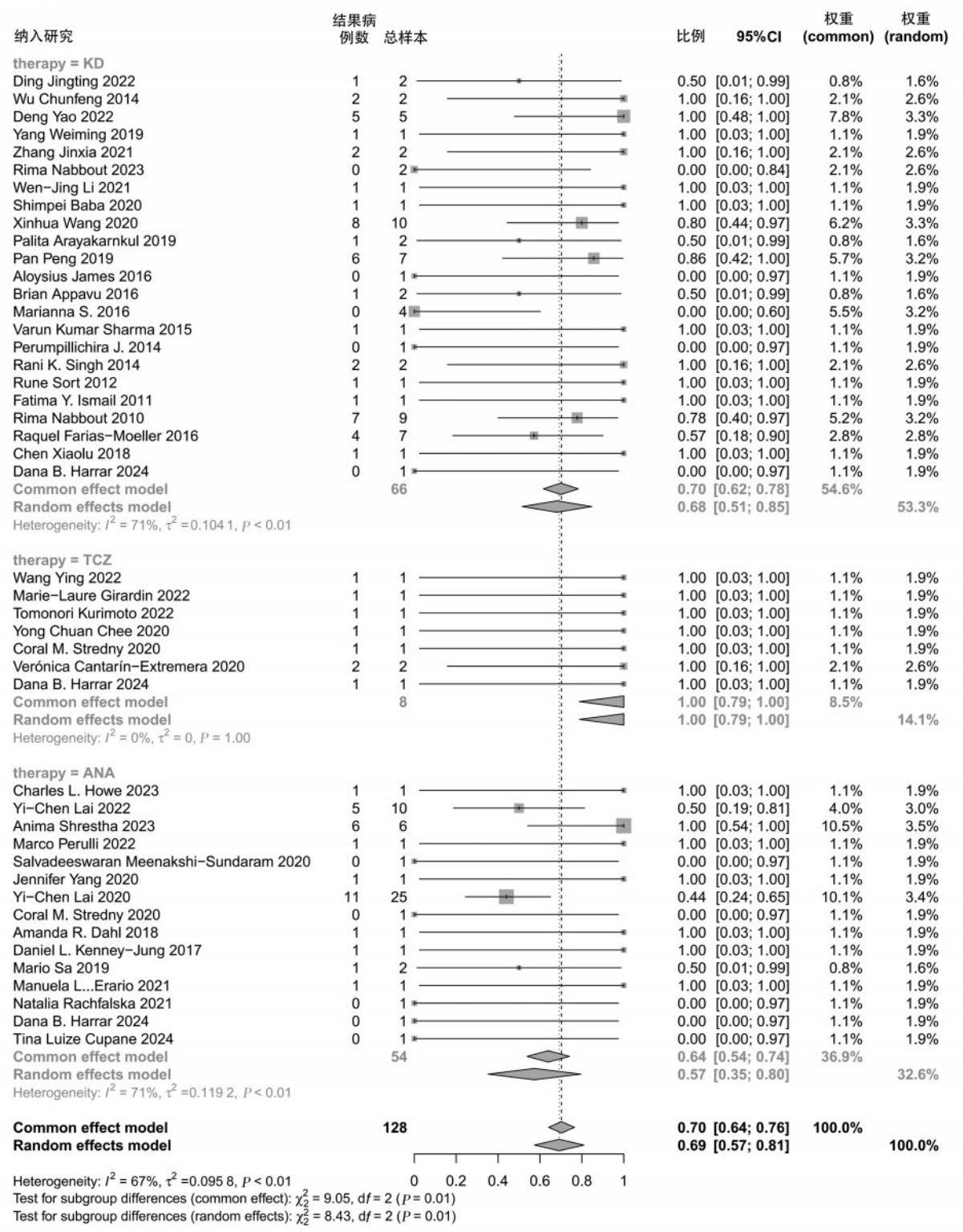


图2 纳入文献急性期癫痫发作有效率的Meta分析

2.4.2　次要结局指标　①急性期生存率：生酮饮食治疗组生存率为96%（95%CI=89%~100%，I^2=0%，P=1.00）；托珠单抗治疗组生存率为100%（95%CI=80%~100%，I^2=0%，P=1.00）；阿那白滞素治疗组生存率为96%（95%CI=89%~100%，I^2=0%，P=1.00），见图3。②不良反应发生率：生酮饮食治疗组不良反应发生率为22%（95%CI=7%~37%，I^2=81%，P<0.01）；托珠单抗治疗组不良反应发生率为0%（95%CI=0%~20%，I^2=0%，P=1.00）；阿那白滞素治疗组不良反应发生率为19%（95%CI=2%~36%，I^2=67%，P<0.01），见图4。

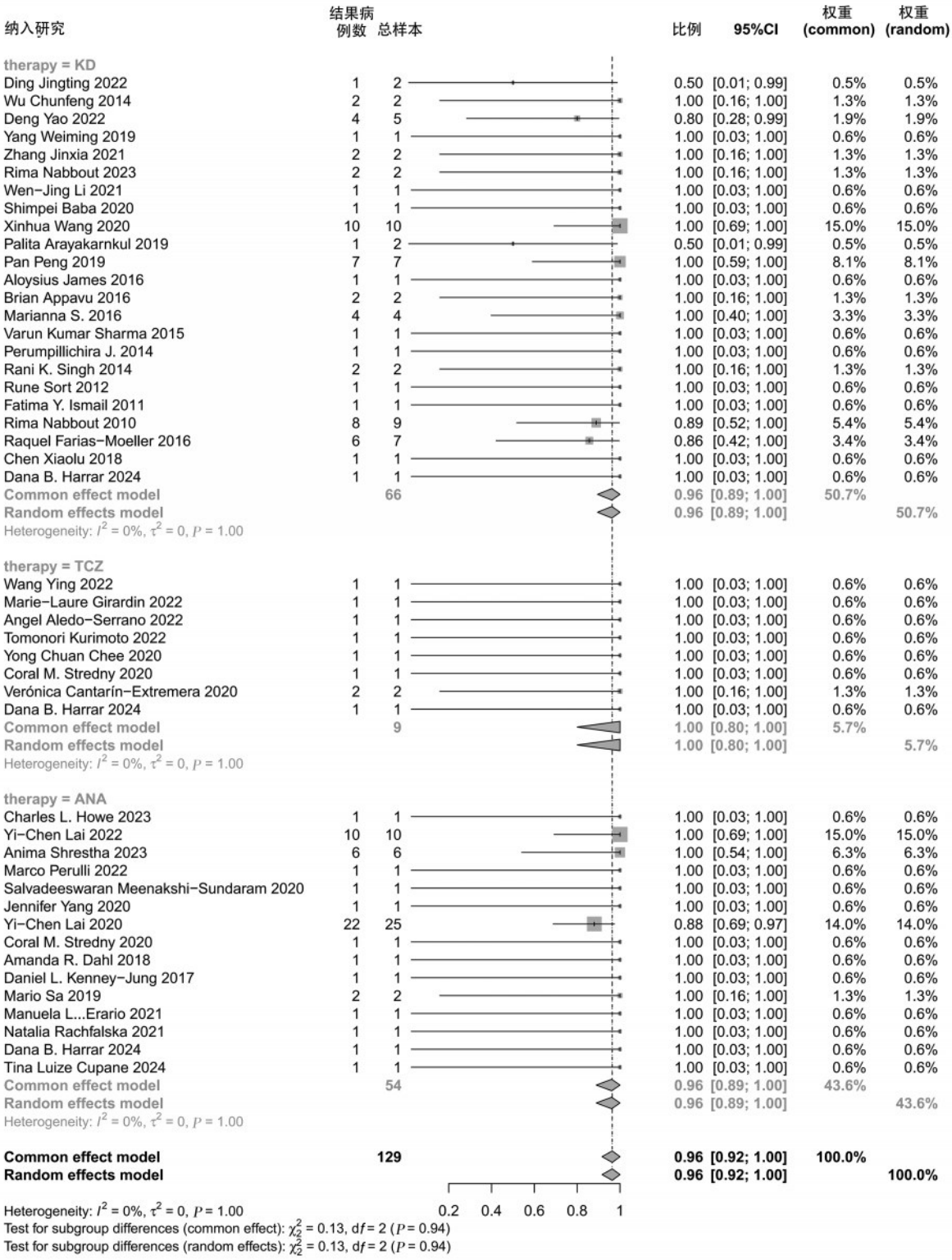


图3　纳入文献急性期生存率的Meta分析

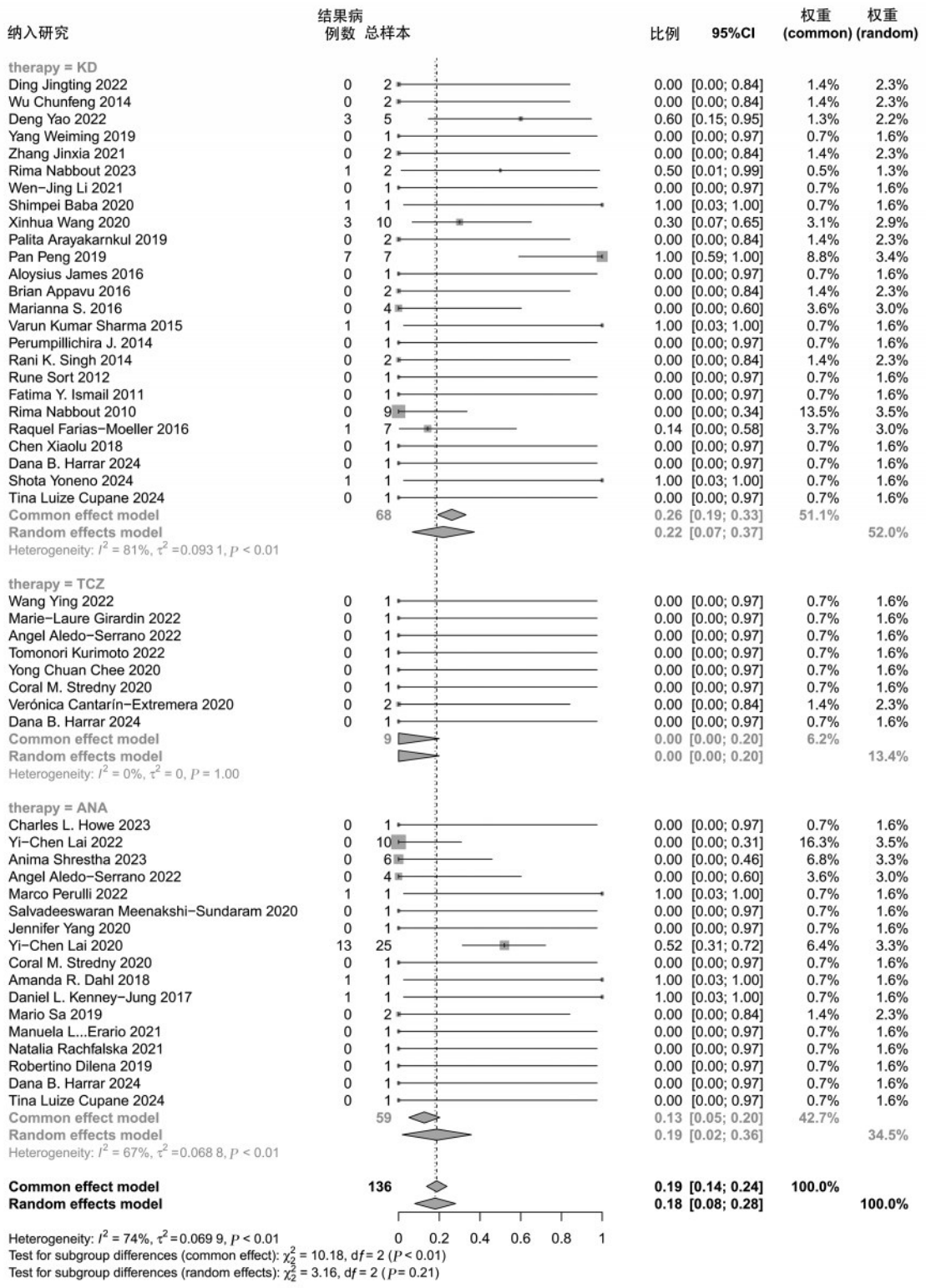


图 4　纳入文献不良反应发生率的Meta分析

3　讨　论

FIRES是一种罕见的脑病综合征，目前尚不明确病因及发病机制，且无特效的治疗，急性期病死率高、远期预后差。本Meta纳入42篇诊断为FIRES的病例报告或回顾性病例系列，描述了阿那白滞素、托珠单抗或生酮饮食治疗在FIRES患者中的应用。大多在疾病急性期开始治疗，其中生酮饮食治疗、托珠单抗、阿那白滞素分别可减少68%

（95%CI=51%~85%，I^2=71%，P<0.01）、100%（95%CI=79%~100%，I^2=0%，P=1.00）、57%（95%CI=35%~80%，I^2=71%，P<0.01）的患者的癫痫发作频次。

生酮饮食治疗是一种高脂、低碳水化合物饮食，目前认为是一种有效、安全的治疗难治性癫痫的方法。目前研究认为其具有抗癫痫性质，抗氧化和抗炎作用，但生酮饮食治疗的确切机制尚不明确[51]。有研究认为生酮饮食中发挥作用的主要为β-羟基丁酸，其作为生酮饮食产生的一种主要酮体，可抑制 caspase-1 的蛋白水解活性，从而减少具有生物活性的 IL-1β 的释放，使其成为 FIRES 的治疗靶点[52-53]。2018 年，国际生酮饮食研究小组提出生酮饮食治疗对 FIRES 治疗有效，在 FIRES 急性期生酮饮食治疗可以较好地控制癫痫发作，保护神经系统受损伤，并有效缓解急性 RSE，改善 FIRES 预后[54]。在本文 Meta 分析中 FIRES 患者急性期应用生酮饮食可有效减少 65% 患者癫痫发作频次，证实了生酮饮食可有效应用于 FIRES 急性期控制癫痫发作。

阿那白滞素是一种 IL-1Ra，可作为 IL-1α 和 IL-1β 的竞争性抑制剂，阻断 IL-1 受体的信号转导。在中枢神经系统中，IL-1 可由小胶质细胞和内皮细胞等产生，IL-1α 和 IL-1β 与 IL-1 受体 1 型结合后发挥其生物学活性。阿那白滞素（阿那白滞素）通过竞争性抑制 IL-1 受体 1 型的结合来阻断 IL-1β 的生物活性。调节继发于 IL-1 的细胞因子级联反应，从而降低炎症反应的幅度和持续时间[4]。2016 年首次报道阿那白滞素治疗 1 例 FIRES 患儿[36]，脑脊液分析显示，治疗前 IL-6 升高至 252 pg/mL，在病程第 6 天使用阿那白滞素，使用后 CSF IL-6 水平恢复正常，这提示神经炎症在 FIRES 中具有潜在致病作用。Lai YC 等[34]报道了目前最大的队列，在急性期使用阿那白滞素治疗患者中共 11 例患者应用阿那白滞素治疗后 1 周较治疗前发作频率减少 50% 以上。Aledo-Serrano A 等[31]报道的 5 例 FIRES 患者慢性期应用阿那白滞素的中位持续治疗时间为 9（7~10）个月，慢性期均遗留局灶性癫痫发作，其中 3 例在治疗 6 个月后癫痫发作频率减少 20%~50%，反映了阿那白滞素对 FIRES 患者有效，展示了良好的应用前景。本文 Meta 分析结果显示阿那白滞素治疗减少 65%FIRES 患者急性期发作频次，提示急性期早期应用阿那白滞素对有效减少 FIRES 发作频次。关于阿那白滞素在 FIRES 患者慢性期的应用仍缺乏大样本研究，未来有赖于进一步的实验证实阿那白滞素在 FIRES 患者慢性期疗效。

IL-6 水平的增加可以诱导和增强自身免疫过程，IL-6 可能触发促炎细胞因子的产生，这种细胞因子参与神经炎症并加剧癫痫发作。托珠单抗是一种抗 IL-6 受体（IL-6R）的人源化单克隆抗体，可与可溶性 IL-6R 和膜结合 IL-6R 结合，通过竞争性抑制 IL-6 与其受体的结合来阻断 IL-6 诱导的信号转导途径[50]。2020 年 Stredny CM 等[44]报道的 1 例急性期 FIRES 患儿在治疗的第 20 天服用托珠单抗，第 23 天癫痫发作减轻（托珠单抗治疗第 3 天），后期每间隔 2 周给药 1 次共 4 次，停用托珠单抗后癫痫未复发。王营等[40]报道的 1 例 FIRES 患儿急性期监测脑脊液 IL-6 明显升高，应用首剂托珠单抗后体温逐步降至正常，发作次数减少、持续时间缩短，起效快，间隔 1 周应用第 2 剂后患儿意识及认知好转，在 10 个月的随访期间，每月发作 2~3 次，认知及语言功能轻度落后。上述病例均显示出托珠单抗治疗 FIRES 的有效性。然而，目前仅有 1 例报道慢性期托珠单抗治疗，Aledo-Serrano A 等[31]报道了 1 例患儿急性期 3.5 年后应用托珠单抗，治疗 6 个月后癫痫发作频率较基线降低 30%。上述病例均显示出托珠单抗在治疗 FIRES 上的有效性。本文 Meta 分析显示，急性期托珠单抗治疗可有效减少 100% 的患儿癫痫发作，然而目前托珠单抗应用于患儿为个案报道，存在严重的发表偏倚，同时也导致目前尚未报道托珠单抗在 FIRES 患者引起不良反应，仍需警惕出现托珠单抗相关的常见不良反应，主要有感染、肝损伤、白细胞减少、过敏、疼痛反应等。本文 Meta 分析结果发现托珠单抗可有效减少 100% FIRES 患者急性期发作频次。

FIRES 是一种少见的难治性癫痫脑病及癫痫持续状态综合征，病因及发病机制尚不明确，无特效治疗，急性期病死率高、远期预后差。慢性期多伴有慢性难治性癫痫、神经认知和精神障碍，癫痫持续状态停止后，慢性期难治性癫痫发作是神经系统后遗症的长期负担。现有研究提示 IL-1β、IL-6 等促炎细胞因子在 FIRES 的发病中起重要作用，常规抗癫痫治疗、免疫调节治疗等疗效不佳时，可尽早酌情选用免疫调节剂治疗（托珠单抗、阿那白滞素）及生酮饮食治疗，可能有助于尽快终止癫痫持续状态。同时进一步的前瞻性研究可能是必要的，同时采用标准化方法进行临床试验以确定生酮饮食治疗及二线免疫治疗，以确认治疗的有效性和安全性，并优化在 FIRES 患儿中的免疫治疗调节策略。

本研究存在一些局限性。①纳入Meta分析的45项研究均为回顾性研究，证据质量相对较低。各研究间存在较大异质性。②文章多报道更严重的病例往往采用二线免疫治疗及生酮饮食治疗，这些患者同时采用多种药物治疗混杂因素多，治疗期间多合并糖皮质激素及IVIG等治疗，可能导致不同的治疗结果及不良反应。未来需要开展更多高质量、大样本量研究来证实二线免疫治疗及生酮饮食治疗的有效性。

综上，生酮饮食治疗、阿那白滞素和托珠单抗分别可减少FIRES急性期癫痫发作频次。生酮饮食治疗、阿那白滞素治疗不良反应发生率相对较高，低血糖、感染等不良反应在治疗中可能常见。

参 考 文 献

[1] Holtkamp M. Pharmacotherapy for refractory and super-refractory status epilepticus in adults[J]. Drugs, 2018, 78(3): 307-326.

[2] 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.

[3] Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(1): 99-108.

[4] Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus[J]. Epilepsia, 2019, 60(8): 1678-1688.

[5] 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.

[6] 丁敬婷，张小清. 发热感染相关性癫痫综合征二例及文献复习[J]. 中国医师杂志，2022，24(10)：1445-1448.
Ding JT, Zhang XQ. Two cases of febrile infection-related epilepsy syndrome with a literature review[J]. J Chin Physician, 2022, 24(10): 1445-1448.

[7] 吴春风，廖建湘，郑 帼，等. 发热感染相关性癫痫综合征生酮饮食治疗2例及文献复习[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2014，34(11)：1624-1626.
Wu CF, Liao JX, Zheng G, et al. Ketogenic diet therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome: 2 cases and literature review[J]. Acta Univ Med Nanjing Nat Sci, 2014, 34(11): 1624-1626.

[8] 邓 瑶，喻 韬，陈小璐，等. 热性感染相关性癫痫综合征患儿的临床及随访分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版)，2022，18(6)：645-651.
Deng Y, Yu T, Chen XL, et al. Clinical and follow-up analysis of children with febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Chin J Obstet Gynecol Pediatr Electron Ed, 2022, 18(6): 645-651.

[9] 杨伟明，孙 丹. 热性感染相关性癫痫综合征1例病例报道并文献复习[J]. 江汉大学学报(自然科学版)，2019，47(5)：459-463.
Yang WM, Sun D. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a case report and literature review[J]. J Jianghan Univ Nat Sci Ed, 2019, 47(5): 459-463.

[10] 张金霞，刘 露. 热性感染相关性癫痫综合征5例诊治分析[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生，2021(3)：292-294.
Zhang JX, Liu L. Diagnosis and treatment of 5 cases of febrile infection-associated epilepsy syndrome[J]. Chinese Science and Technology Journal Database (full-text Edition) Medicine and Health, 2021(3): 292-294.

[11] Nabbout R, Matricardi S, De Liso P, et al. Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: Single tertiary center experience and literature data[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1134827.

[12] Li WJ, Xue CL, Zhang Y, et al. Ketogenic diet (KD) therapy in the acute phase of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a case report[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(9): 2392-2397.

[13] Baba S, Okanishi T, Ohsugi K, et al. Possible role of high-dose barbiturates and early administration of parenteral ketogenic diet for reducing development of chronic epilepsy in febrile infection-related epilepsy syndrome: a case report[J]. Neuropediatrics, 2021, 52(2): 133-137.

[14] Wang XH, Gao X, Lu GP, et al. The ketogenic diet for paediatric patients with super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Acta Epileptol, 2020, 2(1): 4.

[15] Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus[J]. Brain Dev, 2019, 41(4): 359-366.

[16] Peng P, Peng J, Yin F, et al. Ketogenic diet as a treatment for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Front Neurol, 2019, 10: 423.

[17] Reghu R, James A, Reji R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a rare case presentation[J]. Asian J Pharm Clin Res, 2017, 10(3): 6.

[18] Appavu B, Vanatta L, Condie J, et al. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus[J]. Seizure, 2016, 41: 62-65.

[19] Rivas-Coppola MS, Shah N, Choudhri AF, et al. Chronological evolution of magnetic resonance imaging findings in children with febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Pediatr Neurol, 2016, 55: 22-29.

[20] Sharma VK, Hegde AU, Nabi F. Refractory status epilepticus: febrile illness related epileptic syndrome (FIRES)[J]. Int J Epilepsy, 2015, 2(2): 90-93.

[21] Cherian P, Nickels K. Febrile infection-related epilepsy syndromes and their treatment[J]. J Pediatr Epilepsy, 2015, 3(1): 67-74.

[22] Singh RK, Joshi SM, Potter DM, et al. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet[J]. Pediatrics, 2014, 134(5): 1431-1435.

[23] Sort R, Born AP, Pedersen KN, et al. Ketogenic diet in 3 cases of childhood refractory status epilepticus[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2013, 17(6): 531-536.

[24] Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities?[J]. Epilepsia, 2011, 52(11):

185-189.

[25] Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES)[J]. Epilepsia, 2010, 51(10): 2033-2037.

[26] Farias-Moeller R, Bartolini L, Pasupuleti A, et al. A practical approach to ketogenic diet in the pediatric intensive care unit for super-refractory status epilepticus[J]. Neurocrit Care, 2017, 26(2): 267-272.

[27] 陈小璐，康晓东，蔡浅云，等. 生酮饮食治疗热性感染相关性癫痫综合征1例并文献复习[J]. 中华实用儿科临床杂志，2018，33(15)：1182-1184.

Chen XL, Kang XD, Cai QY, et al. Ketogenic diet for febrile infection related epilepsy syndrome: case report and literature review[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33(15): 1182-1184.

[28] Howe CL, Johnson RK, Overlee BL, et al. Drug-resistant seizures associated with hyperinflammatory monocytes in FIRES[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2023, 10(5): 719-731.

[29] Lai YC, Abou-El-Kheir G, Nguyen T, et al. Systemic inflammatory markers and EEG features of children with FIRES receiving anakinra[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2023, 10(3): 440-446.

[30] Shrestha A, Lynne Wood E, Berrios-Siervo G, et al. Long-term neuropsychological outcomes in children with febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) treated with anakinra[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1100551.

[31] Aledo-Serrano A, Hariramani R, Gonzalez-Martinez A, et al. Anakinra and tocilizumab in the chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): effectiveness and safety from a case-series[J]. Seizure, 2022, 100: 51-55.

[32] Perulli M, Cicala G, Turrini I, et al. Fighting autoinflammation in FIRES: the role of interleukins and early immunomodulation[J]. Epilepsy Behav Rep, 2022, 18: 100531.

[33] Yang JH, Nataraj S, Sattar S. Successful treatment of pediatric FIRES with anakinra[J]. Pediatr Neurol, 2021, 114: 60-61.

[34] 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.

[35] Dahl AR, Knoebel EE, Lloyd RM. DRESS following FIRES: a clinical conundrum[J]. Clin Pediatr, 2018, 57(12): 1479-1482.

[36] Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra[J]. Ann Neurol, 2016, 80(6): 939-945.

[37] Sa M, Singh R, Pujar S, et al. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation and Anakinra treatment for FIRES: two different outcomes[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23(5): 749-754.

[38] L'Erario M, Roperto RM, Rosati A. Sevoflurane as bridge therapy for plasma exchange and Anakinra in febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Epilepsia Open, 2021, 6(4): 788-792.

[39] Rachfalska N, Pietruszewski J, Paprocka J. Dramatic course of paediatric cryptogenic febrile infection-related epilepsy syndrome with unusual chronic phase presentation-a case report with literature study [J]. Brain Sci, 2021, 11(8): 1030.

[40] 王 营，马燕丽，王 媛，等. 托珠单抗成功治疗儿童发热感染相关癫痫综合征1例及文献复习[J]. 中华神经科杂志，2022，55(11)：1277-1285.

Wang Y, Ma YL, Wang Y, et al. A case of febrile infection-related epilepsy syndrome in children successfully treated with tocilizumab and literature review[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(11): 1277-1285.

[41] Girardin ML, Flamand T, Roignot O, et al. Treatment of new onset refractory status epilepticus/febrile infection-related epilepsy syndrome with tocilizumab in a child and a young adult[J]. Epilepsia, 2023, 64(6): e87-e92.

[42] Kurimoto T, Matsuoka T, Ami Y, et al. Anti-inflammatory and immune-mediated therapy for a case of febrile infection-related epilepsy syndrome with rapid recurrence[J]. Clin Case Rep, 2022, 10(6): e5952.

[43] Gaspard N. A new hose to extinguish the FIRES? [J]. Epilepsy Curr, 2019, 19(2): 86-87.

[44] Stredny CM, Case S, Sansevere AJ, et al. Interleukin-6 blockade with tocilizumab in anakinra-refractory febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)[J]. Child Neurol Open, 2020, 7: 2329048X20979253.

[45] Dilena R, Mauri E, Aronica E, et al. Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Epilepsia Open, 2019, 4(2): 344-350.

[46] Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez A, et al. Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: experience in two patients[J]. J Neuroimmunol, 2020, 340: 577142.

[47] Yoneno S, Baba S, Sumitomo N, et al. The efficacy of a ketogenic diet in a case with febrile infection-related epilepsy syndrome in the chronic phase: a case report[J]. Cureus, 2024, 16(7): e64149.

[48] Harrar DB, Genser I, Najjar M, et al. Successful management of febrile infection-related epilepsy syndrome using cytokine-directed therapy[J]. J Child Neurol, 2024, 39(11/12): 440-445.

[49] Cupane TL, Strautmanis J, Setlere S, et al. The beneficial outcome of subsequent treatment with anakinra during the chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a case report[J]. Neurol Int, 2023, 15(4): 1489-1496.

[50] Meenakshi-Sundaram S, Sankaranarayanan M, Jeyaraman M, et al. Super refractory status in a case of febrile infection-related epilepsy syndrome due to hemophagocytic lymphocytic histiocytosis[J]. Epilepsia Open, 2021, 6(1): 22-27.

[51] Kossoff EH, Nabbout R. Use of dietary therapy for status epilepticus[J]. J Child Neurol, 2013, 28(8): 1049-1051.

[52] Carson R, Stredny CM. Severe, refractory seizures: new-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Med Clin North Am, 2024, 108(1): 201-213.

[53] Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and neuroinflammation [J]. Epilepsy Res, 2020, 167: 106454.

[54] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group [J]. Epilepsia Open, 2018, 3(2): 175-192.

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

刘 伟，邓 洞，桑 田，等. 生酮饮食、阿那白滞素及托珠单抗治疗急性期热性感染相关性癫痫综合征的疗效及安全性分析[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(3)：293-302.